FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N° 98

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 22 décembre 1909, à 1 heure

Par M. Albert FAGE

Ancien interne des hôpitaux de Paris

RECHERCHES SUR LE

TISSU LYMPHOIDE

DANS LES

EPITHÉLIOMAS NON ULCÉRÉS DU SEIN

ET DANS

LES GANGLIONS AXILLAIRES CORRESPONDANTS

Travail du Laboratoire municipal de l'Hôpital St-Louis et du Laboratoire d'Histologie du Dr Brocq.

Président : M. Pierre MARIE, *professeur.*

Juges : MM. GAUCHER, ROGER, Marcel LABBÉ, *agrégé* } *professeurs.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen ..... M. LANDOUZY.

Professeurs..... ..... MM.

Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEJERINE. / BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	MARIE (Pierre).
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. / DIEULAFOY. / DEBOVE. / LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALLET (Gilbert)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	QUENU. / RECLUS / SEGOND. / DELBET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. / BAR. / RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECÈNE.	OMBRÉDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RÉNON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Sécretaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MES PARENTS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

A M. le Docteur FAUGEYRON (de Tulle)

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE LIMOGES

M. le Sénateur RAYMOND, MM. les Docteurs BOULLAND et PERIGORD

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

Externat.

M. le Docteur HIRTZ,
M. le Professeur Gilbert BALLET
M. le Docteur NETTER

Internat provisoire.

M. le Professeur Pierre MARIE, 1904-1905

Internat.

M. le Docteur VILLEMIN, 1905-1906
M. le Docteur BARBIER, 1905-1906
M. le Docteur BROCQ, 1906-1907
M. le Docteur LION, 1907-1908
M. le Docteur de BEURMANN 1907-1908
M. le Docteur BROCQ, 1908-1909
M. le Docteur NETTER, 1908-1909
M. le Professeur GAUCHER, MM. les Docteurs THIBIERGE, F. RAMOND, RIST, Léon BERNARD, GOSSET, Em. WEIL, LENGLET, KALT

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. les Docteurs SABOURAUD, RUBENS-DUVAL DOMINICI, Auguste PETTIT, L.-M. PAUTRIER

A CEUX DE MES MAITRES ET DE MES AMIS QUI M'ONT SOIGNÉ PENDANT UNE RÉCENTE MALADIE

Le présent travail a été entrepris sur les conseils de notre maître et ami Rubens-Duval. Nous lui devons plus qu'un remercîment. Nous devons dire qu'il nous a abandonné avec un complet désintéressement un nombre considérable de recherches personnelles et d'observations notamment sur le ganglion adipeux, les réactions des ganglions dans la sphère des néoplasmes, le rôle défensif du ganglion, les néoformations lymphoïdes, bref sur la plupart des points qui peuvent faire l'intérêt de cette étude.

INTRODUCTION

En étudiant les épithéliomas du sein et les ganglions axillaires correspondant à ces tumeurs, nous avons été frappé de constater : 1° que les tumeurs de la glande mammaire renferment fréquemment des formations lymphatiques qui aboutissent parfois à l'édification de véritables centres lymphopoiétiques ; 2° que les ganglions axillaires correspondant à ces tumeurs peuvent être hypertrophiés en dehors de tout envahissement cancéreux ou de toute infection surajoutée.

Le premier fait n'est qu'à peine signalé dans les ouvrages classiques, et encore la simple infiltration de cellules lymphatiques y est seule notée. L'édification de tissu lymphoïde vrai, à plus forte raison la néoformation de centres lymphopoiétiques, y sont totalement ignorés. En dehors des ouvrages classiques, nous n'avons pas vu signalés davantage la formation de tissu lymphoïde ou de centres lymphopoiétiques dans la sphère des néoplasmes du sein ou de tout autre néoplasme, sinon dans une note où Rubens-Duval mentionne les tumeurs du sein parmi les affections où il a observé des nodules lymphoïdes complets pourvus de centres germinatifs.

Le second fait, à savoir que l'hypertrophie des ganglions axillaires correspondant aux cancers du sein n'est pas nécessairement due à leur envahissement néoplasique, retient aussi peu l'attention des auteurs des traités classiques, mais par contre cette hypertrophie a fait l'objet d'un important mémoire de MM. Soupault et Marcel Labbé. Nos recherches nous ont permis cependant de glaner encore dans le champ où nos remarquables devanciers avaient fait une importante récolte.

L'édification de tissu lymphoïde et de centres lymphopoiétiques

dans les tumeurs du sein et l'hypertrophie non cancéreuse des ganglions axillaires par hyperplasie de leur substance propre, sont des phénomènes du même ordre, qu'il y avait lieu de grouper dans un travail d'ensemble.

C'est ce que nous avons cherché à faire.

Nous ferons précéder notre travail de quelques renseignements aussi brefs que possible sur notre technique et sur notre matériel, puis nous étudierons la structure du ganglion normal à l'âge du cancer, soit de 40 à 60 ans en moyenne. Là encore nous pouvons apporter une petite contribution personnelle à cette étude. Connaissant le ganglion normal à l'âge du cancer, nous l'étudierons dans ses relations avec ce dernier, d'abord avant son envahissement ; nous verrons ensuite comment il se comporte au cours de la métastase néoplasique. Ce dernier point a été fort étudié déjà, nous aurons cependant des détails nouveaux à signaler, croyons-nous.

Le grand nombre des ganglions axillaires, les uns envahis, les autres non, que l'on observe dans l'aisselle lorsqu'il commence à y avoir métastase cancéreuse ganglionnaire, nous amènera à examiner l'hypothèse de la multiplication des ganglions de l'aisselle par néoformation. Mais ce n'est plus en étudiant le creux axillaire que nous pourrons prendre parti pour ou contre cette hypothèse, il nous faudra voir ce qui se passe au niveau de la tumeur du sein elle-même, où certaines erreurs d'interprétation ne peuvent être commises. Nous serons amené ainsi tout naturellement à traiter la question des néoformations du tissu lymphoïde et des centres lymphopoiétiques. Pour en montrer tout à la fois leur généralité et leur signification nous les étudierons d'abord dans les inflammations chroniques en général, puis dans les épithéliomas du sein en particulier.

MATERIEL. — TECHNIQUE

Notre étude a porté principalement sur les ganglions axillaires au cours de néoplasmes mammaires. Nous avons utilisé exclusivement pour ce travail des tumeurs du sein non ulcérées, à l'abri par conséquent des infections secondaires. Nous avons examiné environ une quarantaine de cas et chaque fois tous les ganglions correspondants.

Nous recevions en général la pièce opératoire dans son entier (extirpation par le procédé d'Halsted). Après avoir noté l'état de la peau, nous coupions la tumeur et prélevions plusieurs fragments larges et épais. Ensuite nous recherchions les ganglions dans le tissu graisseux. Rien de plus facile que leur découverte lorsqu'ils ont un certain volume. Les petits ganglions se trouvent aussi aisément en usant du procédé suivant. On prend une portion du tissu adipeux axillaire, on le fait rouler entre les doigts comme une balle de caoutchouc. Le ganglion par sa consistance ferme et élastique, par sa forme de petite bille ou de petite nodosité, se distingue facilement de la graisse molle et pâteuse environnante (1).

On risque quelquefois de prendre pour un ganglion une petite masse provenant de l'envahissement direct par le cancer de quelques lobules adipeux. C'est là un bien petit inconvénient. Pour la presque totalité de nos cas, nous avons pu découvrir un assez grand nombre de ganglions que nous avons fixés. Nous

(1) Il va sans dire que sur le cadavre, lorsque le ganglion est fort petit, la palpation ainsi pratiquée ne permet pas de le sentir. La graisse est coagulée, a perdu ses caractères de mollesse spéciale. C'est la dissection fine qui permettra de découvrir le ganglion qui tranche par sa coloration sur le tissu adipeux environnant.

avons eu toujours soin de laisser autour du ganglion une certaine quantité de graisse afin de pouvoir étudier cette atmosphère adipeuse péri-ganglionnaire, ce qui a une certaine importance comme on le verra plus loin.

Nous ne nous sommes pas borné à prélever des fragments de tumeur et des ganglions plus ou moins entourés de graisse, nous avons recueilli du tissu graisseux éloigné du ganglion, tissu *inter-ganglionnaire* si l'on veut, alors que la palpation la plus attentive ne nous permettait pas de sentir la moindre nodosité.

Dans chaque cas où nous pûmes voir la malade nous avons pris l'observation clinique et noté spécialement la date probable du début de la tumeur, fait l'examen clinique approfondi de la tumeur (adhérences à la peau et au plan profond, état de la peau, etc.) et l'exploration du creux axillaire. Nous pourrons donc, deci de-là, glisser dans une étude surtout anatomique quelques considérations cliniques pas très neuves à la vérité.

Nous avons cherché à étudier le ganglion lymphatique normal chez le vieillard. Nous avons eu recours à des pièces d'autopsie que notre maître M. le Prof. Pierre Marie a bien voulu nous autoriser à prélever sur les cadavres de vieillards de son service morts subitement à la suite d'embolies ou d'affections cérébrales. Ces recherches sur les ganglions dans l'extrême vieillesse ne sont pas encore assez au point d'ailleurs.

Toutes nos fixations, sans exception, ont été faites dans le liquide de *Dominici* à l'iodo-chlorure, qui nous a donné les meilleurs résultats (1). Le temps de fixation a toujours été assez long, 24 heures en général à cause des dimensions des pièces. Nous avons en effet, comme nous l'avons déjà dit, fixé des pièces larges et quelquefois épaisses de plus de 1/2 centimètre. Les ganglions ont toujours été fixés en entier : les petits intacts, les gros divisés en deux parties égales par une section passant par le hile. L'iodo-chlorure nous a permis d'étudier la topographie et la

(1) On trouvera des détails minutieux sur ce procédé dans la thèse de Rubens-Duval, *Cytologie des inflammations cutanées*, Paris. Jacques, éd., 1908.

cytologie ganglionnaire ainsi que le tissu réticulé. Quelques essais de fixation dans l'alcool au 1/3 pour l'étude du tissu réticulé nous ont donné des résultats bien moins bons. Nos inclusions ont été faites à la paraffine suivant le procédé qu'emploie couramment Rubens-Duval (1) et dont voici d'après lui le résumé : « Une pièce fixée à l'iodo-chlorure (puis lavée à l'eau courante plusieurs heures) est placée jusqu'au lendemain dans l'alcool à 60°. Le lendemain elle est débitée en tranches de deux à trois millimètres d'épaisseur (2). Celles-ci sont mises dans l'acétone où elles séjournent environ 48 heures. Pendant ce temps l'acétone est changé deux ou trois fois. Les pièces sont alors immergées dans le bain de paraffine dont la tempétature est de 54° et elles y restent la nuit de 10 à 12 heures ; enfin elles sont coulées dans un moule à paraffine. »

Nous avons apporté tous nos soins à l'orientation des pièces dans le moule de paraffine et sur le microtome. Ceci a une grande importance pour l'étude du ganglion. Nous avons souvent fait des coupes sériées des ganglions. Il est en effet banal de dire qu'il faut de minutieuses recherches pour déclarer tel ganglion, dans la sphère du néoplasme, indemne de cancer.

Comme colorations nous avons surtout employé la coloration de Dominici à l'éosine-bleu de toluidine, l'hématéine Van Gieson, le bleu de Unna, l'éosine-hématéine. Accessoirement nous avons utilisé d'autres colorants.

Nous dirons en terminant, bien que cela n'entre pas dans notre sujet, que nous avons été frappés de l'importance pratique qu'il y a, en matière de tumeur du sein, à étudier un grand nombre de fragments d'une pièce tellement les aspects diffèrent souvent d'un point à un autre et tellement il est facile de ne point voir un début de cancer.

(1) Rubens-Duval, *loc. cit.*

(2) On peut sans inconvénient fixer des tranches plus épaisses. Pour nos ganglions et nos tumeurs nous avions des fragments ayant quelquefois 5 à 7 millimètres d'épaisseur. Il faut seulement employer une bonne quantité de fixateur.

CHAPITRE PREMIER

LE GANGLION AUX DIFFÉRENTS AGES DE LA VIE SON INVOLUTION

Le ganglion chez l'enfant. — Le ganglion lymphatique de l'enfant est un organe en pleine activité. Là-dessus, tout le monde est d'accord : « C'est chez l'enfant, disent MM. Bezançon et Labbé (1), que le ganglion lymphatique atteint son développement le plus complet. Le système lymphatique est très important à cet âge où le ganglion se trouve en pleine période d'activité et sur beaucoup de points ressemble à celui des animaux. La capsule est en général peu développée et n'envoie dans l'intérieur du ganglion que des bandes de tissu conjonctif assez minces ; le réticulum est fragile. La texture est la même que chez les animaux, la seule différence importante est la rareté des cellules éosinophiles vraies si fréquentes, au contraire, chez le cobaye et le lapin.

C'est seulement chez l'enfant qu'on peut voir avec netteté les centres germinatifs des follicules. Et encore ceux-ci sont-ils moins développés que chez la plupart des animaux ». Cette activité du ganglion chez l'enfant est, nous l'avons dit, admise de tous. Voyons maintenant ce que devient ce ganglion chez l'adulte.

Le ganglion chez l'adulte et chez le vieillard. — D'après les mêmes auteurs, MM. Bezançon et Labbé, le ganglion de l'adulte est un organe en voie de régression. La capsule et les travées qui en partent sont épaissies, d'aspect fibreux, le réticulum est plus apparent principalement autour des vaisseaux sanguins ; les cel-

(1) Besançon et Labbé, Recherches sur la structure des ganglions lymphatiques. *Bull. de la Soc. anat.*, 1898, p. 419 ; Marcel Labbé, *Etude du ganglion lymphatique dans les infections aiguës*, thèse Paris, 1898.

lules lymphatiques sont moins nombreuses ; ce début d'atrophie du tissu réticulé se manifeste surtout dans les cordons folliculaires qui peuvent être déjà envahis par un commencement de *sclérose physiologique*. Le réticulum des voies lymphatiques, *épaissi, fibreux*, forme des cloisons qui obstruent en partie la lumière de celles-ci. Les follicules encore bien dessinés ne contiennent plus de centres germinatifs et ce n'est qu'exceptionnellement qu'on retrouve quelques figures de karyokinèses. On peut d'ailleurs observer chez l'adulte toutes les variétés de ganglion lymphatique, depuis celui qui a conservé ses centres germinatifs en activité comme chez l'enfant, jusqu'au ganglion *sclérosé et atrophié comme chez le vieillard*. Labbé, dans sa thèse, revient sur cette sclérose physiologique. « Chez l'adulte, dit-il, le système lymphatique tend à s'atrophier progressivement. Le ganglion est peu à peu envahi par un travail de sclérose débutant par les capillaires, obstruant les voies lymphatiques et amenant la mort physiologique de l'organe. Cette sclérose se développe non seulement sous l'influence de l'âge, mais encore à la suite de diverses infections qui ont touché successivement le ganglion .»

Chez le vieillard, toujours d'après les mêmes auteurs, le système lymphatique s'atrophie de plus en plus, la capsule est très épaisse et les travées qui en partent divisent le ganglion en plusieurs segments isolés. Le tissu réticulé est fortement épaissi, la sclérose semble partir de plusieurs points : 1° de l'ancien hile du ganglion qui est transformé en un bloc fibreux au sein duquel sont creusées des cavités vasculaires ; 2° des vaisseaux eux-mêmes et surtout des vaisseaux des cordons folliculaires. Leurs parois extrêmement épaissies et le tissu qui les entoure forment des cercles de sclérose concentriques d'où partent des bandes qui rayonnent en tous sens. Il résulte de cette sclérose une atrophie avec oblitération complète des voies lymphatiques. La substance corticale est très réduite et étalée en couches minces sous la capsule. Cloisonnés par le tissu conjonctif, les sinus sont très étroits. Les follicules sont encore réduits par la sclérose de leur réticulum qui forme

souvent à leur centre une cicatrice étoilée. Toute karyokinèse a disparu. En résumé il y a une véritable mort physiologique de l'organe. Cette atrophie scléreuse des ganglions est comparable à celle que Pilliet a décrite dans la rate des vieillards, et établit un rapprochement entre les deux organes.

Delamare, dans son récent article sur les lymphatiques, du *Traité d'anatomie* de Poirier (1), étudie ainsi la sénescence du ganglion lymphatique : « L'atrophie est précoce, dit-il, puisque déjà chez l'homme adulte on voit disparaître toutes les mitoses et débuter la sclérose qui envahit l'organe tout entier chez le vieillard. Cette sclérose est périphérique et centrale. A la périphérie c'est la capsule qui s'épaissit ; au centre, c'est la prolifération exubérante des travées péri-vasculaires qui transforme la moelle en un bloc fibreux. Ainsi persiste encerclée dans cette gangue scléreuse une mince bande de substance corticale. Celle-ci est à son tour morcelée et envahie par la sclérose qui débute autour des vaisseaux. Demoor n'admet pas avec Orth, His, Billroth, que par les progrès de l'âge les noyaux des cellules du réseau finissent par disparaître. Contrairement à Frey il n'a pas observé la transformation graisseuse ou l'infiltration pigmentaire des cellules du réseau. J'ai vainement cherché l'une ou l'autre de ces altérations chez trois sujets morts très vieux. Dans ces ganglions fibreux, il n'y a plus traces de macrophages. »

Ainsi donc, pour les auteurs français que nous venons de citer, à mesure que le ganglion vieillit, il se transforme en un bloc fibreux et cette sclérose, d'après eux, débute de bonne heure chez l'adulte.

Que vaut un tel ganglion arrivé à un certain degré de sclérose, au point de vue défense de l'organisme : « Ces ganglions sclérosés, dit encore Labbé dans sa thèse, jouent un rôle beaucoup plus faible dans la défense de l'organisme et ne réagissent plus aux processus infectieux généraux. » Ainsi, il a vu dans un cas de fièvre

(1) 4e fascicule, 2e édition, p. 1146.

typhoïde certains ganglions présenter une réaction du réticulum des voies lympathiques tandis que d'autres ganglions sclérosés n'avaient nullement réagi dans l'infection générale. « Les ganglions sclérosés sont également dépourvus de leurs moyens de défense vis-à-vis des infections locales par lesquelles ils se laissent envahir comme un véritable tissu indifférent. Par exemple nous avons vu, dans une affection pulmonaire staphylococcique du lapin, un ganglion bien développé réagir fortement à l'infection, tandis qu'un ganglion voisin déjà sclérosé s'était laissé envahir par la suppuration. On sait combien les infections cutanées et muqueuses déterminent peu de gonflement au niveau des petits ganglions durs et atrophiés du vieillard » (Labbé, *loc. cit.*, p. 156).

Voyons maintenant quelle est l'opinion des auteurs étrangers sur la sénescence du ganglion lymphatique. Les recherches que nous avons faites dans Kolliker ne nous ont pas permis de trouver d'allusion au vieillissement du ganglion. Par contre, un chirurgien anglais, Stiles (1), dont les recherches furent citées par Gulland (2), en étudiant les ganglions axillaires a fait la remarque suivante : « Le nombre des ganglions lymphatiques que l'on rencontre dans l'aisselle, dit-il, est souvent supérieur de beaucoup à celui que décrivent les anatomistes, ce qui peut facilement être expliqué par ce fait que quelques-uns d'entre eux ne sont pas plus gros qu'une pointe d'épingle tandis que d'autres ont subi une telle transformation adipeuse qu'on peut les prendre pour des lobules adipeux. Cette transformation fonctionnelle adipeuse, qui représente une *involution fonctionnelle*, commence par le hile. Le tissu adipeux s'étend de là vers la capsule si bien qu'il ne reste qu'un étroit croissant de tissu lymphoïde et c'est tout ce qui subsiste de la structure essentielle du ganglion....

(1) Stiles, The surgical anatomy of the breast and axillary lymphatics glands. *Edinburgh med. journal*, 1892, p. 92 ; Stiles, *British medical journ.*, 1899, t. 1, p. 1457.

(2) Gulland, The development of the lymphatics glands. *J. of path. and bact.* Edinburgh and London, 1894.

Ces ganglions graisseux sont très utiles à connaître cliniquement. Une palpation soigneuse ne permet pas de reconnaître leur présence. On les trouve lorsque l'aisselle est incisée, et comme ils sont en général plus gros que des ganglions *non dégénérés* (1), on les tient pour suspects. Chez les femmes grasses, leur ressemblance avec un lobule adipeux est telle, que le chirurgien peut les laisser échapper, se contentant d'extirper des ganglions nettement indurés. Il doit savoir pourtant que de tels ganglions sont capables d'être envahis par le cancer comme les autres ganglions typiques. »

Le ganglion adipeux. — Amené à étudier un grand nombre de ganglions chez des femmes âgées de 45 à 60 ans atteintes d'un cancer du sein, nous avons trouvé : 1° des ganglions hypertrophiés et durs, ganglions cancéreux ; 2° des ganglions de consistance élastique, à tissu rouge ou rosé à la coupe, que nous qualifierons pour l'instant d'hyperplasiés et sur lesquels nous reviendrons longuement ; 3° des ganglions de consistance variable, reconnus scléreux au microscope et quelquefois à l'œil nu ; 4° des ganglions infiltrés de graisse. Nous ne faisons pas mention dans cette énumération : *a*) des ganglions enflammés par infection secondaire ayant comme porte d'entrée l'ulcération de la tumeur ; nous avons toujours choisi des cancers non ulcérés ; *b*) des ganglions tuberculeux que l'on peut trouver également dans les paquets ganglionnaires au cours du cancer, en partie envahis par le néoplasme, ou simplement tuberculeux (Warthin, Labbé, Gilbert et Weil, Chenot, etc.). C'est là une curiosité pathologique.

Les ganglions adipeux se rencontrent beaucoup plus fréquemment que les ganglions scléreux. Il convient donc de les décrire et d'étudier leur signification.

Macroscopiquement ces ganglions sont de taille variable ne dépassant pas celle d'une amande. Leur consistance est élastique ou

(1) Dégénérés est évidemment pris ici pour envahis par la graisse. C'est une véritable involution pour Stiles.

un peu pâteuse mais différente cependant de celle du tissu adipeux environnant dont ils se séparent d'ailleurs facilement par la dissection. Sur une coupe sagittale passant par le hile, on distingue aisément que pareils ganglions sont formés de deux substances bien distinctes, l'une en petite proportion, rosée, l'autre constituant plus des trois quarts du ganglion, jaune et en tout semblable à du tissu adipeux. Ces différences de coloration, entre les deux tissus visibles sur la pièce fraîche, s'accentuent encore quand le ganglion a été fixé par le liquide de Dominici. La portion rosée est faite du tissu lymphoïde qui forme à l'un des pôles une petite bande ou une petite couronne, interrompue ou non par des cloisons graisseuses qui la fragmentent en plusieurs segments. Tout le reste du ganglion est envahi par le tissu adipeux Quelques bandes de tissu fibreux reconnaissables à l'œil nu (surtout après fixation) entrent par le hile et servent de charpente au tissu adipeux ; elles tranchent nettement par leur aspect nacré sur le tissu adipeux.

De la bande du tissu lymphoïde sous-capsulaire peut partir une traînée de tissu lymphoïde allant vers le centre du ganglion ; traînée grêle ou affectant la forme d'une massue.

Au microscope, à un faible grossissement, le ganglion adipeux présente une capsule nette, assez mince souvent, formée de cellules conjonctives normales. Cette capsule dessine nettement la forme du ganglion. Au-dessous d'elle, on constate le sinus sous-capsulaire avec ses caractères normaux. Quelquefois, il est inter-

Légende de la fig. 1.

Fig. 1. — Coupe du ganglion parallèle à son grand axe et passant par le hile. Gross. 1/15. Ganglion en régression adipeuse presque complète. La capsule 1,1', est très nette. Sous la capsule on ne constate que çà et là quelques minces bandes de tissu lymphoïdé 2, 2', 2'', dont elle reste séparée par un sinus sous-capsulaire qui est légèrement élargi en certains points. La principale de ces masses lymphoïdes, 3, montre un centre germinatif devenu sombre, 4, ce qui indique qu'il y a tendance à l'homogénéisation du ganglion simultanément à sa régénération, qui se traduit par une infiltration lymphatique entre les vésicules adipeuses. Le tissu adipeux 5 occupe presque tout le ganglion.

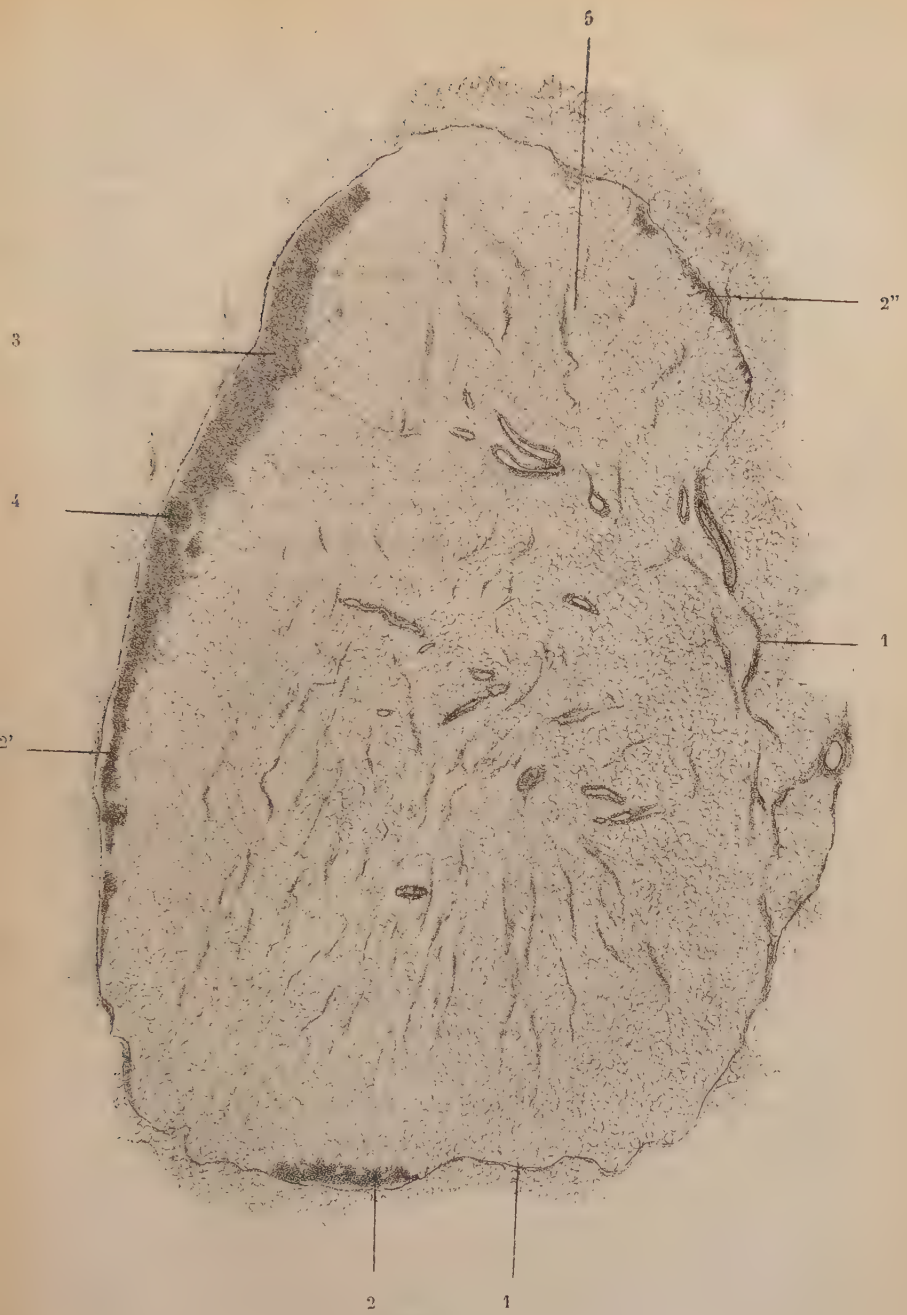


FIG. 1.

rompu par des travées graisseuses qui aboutissent à la capsule. Au-dessous du sinus se trouve le tissu lymphoïde proprement dit formant là une bande d'épaisseur variable. De cette bande peuvent partir deux croissants allant de part et d'autre vers le hile, et se regardant par leur concavité. Bandes et croissants sont constitués par des lames lymphoïdes diffuses se prolongeant vers le centre du ganglion par des traînées de tissu lymphoïde peu ordonnées encerclant les vésicules adipeuses. Ces prolongements sont essentiellement variables comme importance, suivant les cas.

La lame lymphoïde diffuse est remplacée, d'autres fois, par une formation nettement différenciée où l'on reconnaît bien la structure du ganglion lymphatique Il est rare en effet de rencontrer le ganglion adipeux idéal, c'est-à-dire celui où la lame lymphoïde absolument infime ne présente qu'une structure indifférenciée. Dans une de nos figures où le tissu ganglionnaire proprement dit est réduit à une petite bande principale peu épaisse, on remarque, en un point, un follicule à centre clair. C'est une manifestation de l'activité de l'organe dont sans doute la régénération commence. Souvent donc, en un ou plusieurs points du ganglion adipeux, le tissu lymphoïde présente une structure qui fait reconnaître le ganglion lymphatique. Il est segmenté par des ébauches de cloisons qui le découpent en masses folliculaires assez homogènes. Dans certaines d'entre elles, comme dans le cas précédent, on reconnaît un centre germinatif volumineux en hyperplasie diffuse et cette hyperplasie diffuse rend moins appréciable ses caractères et ses limites. De l'appareil folliculaire on peut voir partir des cordons folliculaires bien nets et des sinus lymphatiques, eux aussi reconnaissables, organisés en un rudiment de système caverneux et présentant la coupe de nombreux vaisseaux qui les traversent.

Mais après un court trajet, les cordons folliculaires se perdent insensiblement entre les vésicules adipeuses sous forme de travées lymphocytaires, de même que les sinus de l'appareil caver-

neux se rendent à quelques gros capillaires lymphatiques que l'on voit béants au centre de la masse adipeuse qui constitue la majeure partie du ganglion. Bien plus, dans l'épaisseur de l'ébauche ganglionnaire presque parfaite, il existe souvent des vésicules adipeuses isolées ou réunies en amas ; on les rencontre même dans les cordons folliculaires.

Ces vésicules adipeuses peuvent se trouver également dans des ganglions dont le tissu lymphoïde montre cependant une très grande activité, elles siègent à l'un des pôles ou au hile et sont les restes de l'état du ganglion, antérieur à sa régénération. Dans un ganglion axillaire répondant à une mammite chronique à forme de maladie kystique de Reclus, et à tendance manifeste vers le cancer, on remarque nettement cette disposition. Ce ganglion hypertrophié (hypertrophie à centres clairs, nous verrons plus loin la signification de ces mots) a la forme classique d'un haricot. Dans une portion avoisinant le hile, et représentant plus du quart de la masse totale, on remarque très nettement un amas de vésicules adipeuses non encore envahies par le processus hyperplasique voisin. Pareille constatation peut être faite sur une de nos figures. Il s'agit là encore, d'un ganglion en voie de régénération, dont le tissu lymphoïde est bourré de centres germinatifs à centres clairs. Le tissu adipeux a encore une certaine étendue dans la masse du ganglion. On pourrait multiplier ces exemples et figurer une série d'intermédiaires entre le ganglion où le tissu adipeux occupe presque toute la superficie de l'organe et celui où il n'est plus cantonné qu'en un ou deux points très peu étendus.

La fréquence de ce ganglion adipeux entre 45 et 60 ans, la rareté par contre du ganglion scléreux, nous amène tout naturellement à nous demander si, à partir d'un certain âge, le ganglion normal ne s'infiltre pas de graisse, subissant là une sorte d'involution, entrant à partir d'un certain âge dans un état de *quiescence* dont il pourra d'ailleurs facilement sortir. Cette fréquence du ganglion adipeux est déjà un argument en faveur de cette thèse, mais nous avons des raisons plus valables.

La sclérose est le reliquat bien connu de toutes les inflammations et certes les infections ganglionnaires, surtout celles des ganglions de l'aisselle, ne manquent pas (plaies des doigts, gerçures du sein, etc.), qui peuvent avoir disparu sans laisser d'autres traces que l'altération du ganglion. Cette altération, faute d'autre preuve et de renseignements sur les antécédents, est prise pour l'évolution normale du ganglion. Nous reviendrons bientôt sur cette sclérose.

Au contraire, la transformation du tissu lymphoïde ganglionnaire en tissu adipeux sans sclérose associée (1) n'apparaît pas comme conséquence possible d'un processus inflammatoire et de ce fait il y a plus de chances déjà que ce soit là le processus d'involution normale du ganglion.

Comparaison avec la moelle osseuse. — Mais une preuve plus valable est fournie par la comparaison avec la moelle osseuse.

Involution de la moelle osseuse. — On sait que chez l'enfant la moelle osseuse des os longs est rouge et essentiellement formée de tissu myéloïde, qu'elle est jaune au contraire chez l'adulte et est constituée uniquement par du tissu adipeux.

Dans la moelle osseuse rouge, les éléments du tissu myéloïde sont compris dans les couloirs et les chambres (Dominici) qui limitent entre elles les cellules adipeuses. Lorsque de rouge et myéloïde, la moelle osseuse devient jaune et adipeuse, les cellules adipeuses remplacent peu à peu les éléments myéloïdes qui disparaissent. Comment se fait cette substitution du tissu adipeux au tissu myéloïde ? Lorsque en raison des progrès de l'âge, la moelle osseuse fonctionne moins, le ralentissement de l'activité myélogène se fait d'abord sentir à la partie moyenne de la dia-

(1) Nous disons sans sclérose associée, parce qu'un développement exagéré de tissu adipeux peut être la conséquence d'un processus inflammatoire. Il en est ainsi par exemple dans la périnéphrite scléro-lipomateuse qui entoure souvent les reins tuberculeux ou les pyélonéphrites calculeuses, quelquefois même, le petit rein rouge granuleux de la néphrite atrophique lente, mais dans ces cas, il y a toujours *sclérose associée* au développement du tissu adipeux.

physe. Là, les éléments du tissu myéloïde cessent de se reproduire par karyokinèse, arrivent tous alors à maturation sans que de nouvelles générations cellulaires continuent d'assurer la perpétuité de la souche des éléments myéloïdes. Auparavant, en effet, ils assuraient par leurs divisions karyokinétiques non seulement la formation des éléments qui passaient dans le sang (hématies non nucléées, polynucléaires granuleux), mais encore la perpétuité de la souche des éléments myéloïdes (myélocytes orthobasophiles et granuleux, normoblastes, microblastes et mégaloblastes). Ainsi, malgré les départs successifs d'éléments murs, pour la grande circulation, une quantité toujours sensiblement égale de tissu myéloïde persistait dans la moelle en plein fonctionnement. Lorsque celui-ci se ralentit, les éléments myéloïdes mûrissent tous peu à peu, les normoblastes et les mégaloblastes finissent tous par donner des hématies dépourvues de noyau, les myélocytes se transforment tous en polynucléaires et tous ces éléments mûrs passent dans le sang. Tout le territoire occupé par le tissu myéloïde qui a ainsi disparu par essaimement progressif de tous ses éléments se trouve comblé au fur et à mesure qu'il se vide par les cellules adipeuses qui augmentent de dimensions et se multiplient et par les cellules conjonctives indifférenciées qui se conforment en vésicules adipeuses.

Ce passage de l'état myéloïde à l'état adipeux se fait ainsi suivant un mécanisme bien connu et suivant des règles précises ; le processus débute par le milieu de la diaphyse et se propage vers les épiphyses.

Régénération de la moelle adipeuse. — Inversement, lorsqu'au cours des maladies infectieuses (Roger et Josué) la moelle osseuse entre à nouveau en activité, le tissu myéloïde se substitue au tissu adipeux, et le processus se poursuit en allant des épiphyses vers la diaphyse. Les myélocytes et les hématies nucléées qui restaient aux épiphyses se multiplient et certains des myélocytes et des hématies nucléées s'infiltrent de proche en proche entre les vésicules adipeuses. Sous la poussée du tissu myéloïde, celles-ci

résorbent leur graisse et redeviennent des plasmodes adipeux qu'elles sont en réalité (Dominici), de simples plasmodes indifférenciés à protoplasme membraneux très réduit. Ainsi se fait un balancement entre le tissu adipeux et le tissu myéloïde. La moelle osseuse en régressant depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte garde la possibilité de récupérer son activité première grâce à la facilité du jeu des cellules adipeuses, facilité que n'aurait pas au même degré du tissu de sclérose.

Etant donnée l'unité du plan de structure des organes hématopoiétiques, dont nous devons le remarquable exposé aux travaux de Dominici (1), il serait contradictoire à l'unité de ce plan de structure que le ganglion lymphatique regressât autrement que ne le fait la moelle osseuse.

Effectivement, en raison des progrès de l'âge, le tissu lymphatique comme le tissu myéloïde dans la moelle osseuse, et au tissu myéloïde qui disparaît peu à peu, se substitue le tissu adipeux.

Mais, pour comprendre comment s'opère cette transformation, il est nécessaire de rappeler la conception de Dominici sur les rapports qui unissent les cellules lymphatiques et les cellules conjonctives. Dominici a démontré que les cellules lymphatiques sont les formes larvaires des cellules conjonctives. Comme telles, elles sont susceptibles d'évoluer en l'une quelconque des cellules conjonctives plus ou moins différenciées et de type défini (fibroblastes, cellules adipeuses, cellules endothéliales, cellules vacuolaires de Renaut, clasmatocytes de Ranvier, etc...). En raison de cette communauté d'origine et de nature, les cellules conjonctives ne constituent pas des espèces cellulaires fixes (spécificité cellulaire des anciens auteurs), mais les variétés morphologiques d'un même élément qui reste capable de se métamorphoser en l'un

(1) Toute cette description de l'épuisement de la moelle osseuse par maturation de ses éléments avec perte de la souche des cellules sanguiformatives est un reflet de l'enseignement de Dominici. — Voir les principaux travaux de cet auteur que nous citons à la bibliographie.

quelconque des types cellulaires correspondant aux adaptations fonctionnelles auxquelles il peut se plier. C'est ainsi qu'un plasmode indifférencié peut se transformer en plasmode adipeux, faire retour à l'état indifférencié, puis élaborer par exemple du collagène à son intérieur ou se diviser par morcellement en cellules conjonctives libres. Ces cellules conjonctives libres s'identifient d'ailleurs aux cellules lymphatiques proprement dites (1). En raison de l'aptitude extrême de la cellule lympho-conjonctive à se plier aux transformations les plus variées, on comprend facilement qu'il puisse y avoir un balancement entre le tissu lymphoïde et le tissu adipeux, soit que les cellules conjonctives fixes du réticulum évoluent en cellules adipeuses, soit au contraire que les cellules adipeuses résorbent leur graisse et redeviennent des cellules conjonctives fixes indifférenciées dans le réseau desquelles pourront s'infiltrer et s'accumuler des cellules lymphatiques. Ici donc comme au niveau de la moelle osseuse, et comme en de nombreux points de l'organisme, le tissu adipeux joue le rôle de tissu d'emballage, de remplissage, comblant les vides qui viennent à se former et susceptible de disparaître pour laisser la place à des formations nouvelles. Ce n'est donc pas dans le tissu adipeux qu'il faut chercher la cause des modifications ganglionnaires ou la stimulation de la lymphopoièse du ganglion, c'est-à-dire dans les variations de l'activité de ses centres germinatifs. Ceux-ci, ainsi que l'a montré Dominici, sont constitués essentiellement par des amas protoplasmiques indifférenciés et des cellules qui en raison de leurs fonctions reconnues depuis longtemps par Flemming, ont été nommées par cet auteur *cellules germinatives*. Ces amas protoplasmiques peuvent être soit une masse protoplasmique diffuse et semée de noyaux, c'est-à-dire un plasmode, soit une nappe protoplasmique, incomplètement divisée en cellules qui restent anastomosées par de larges ponts de substance protoplasmique, c'est-à-dire un *syncitium*. Qu'il s'agisse

(1) Voir pour toute cette question la thèse de Rubens-Duval.

d'un plasmode ou d'un syncitium, nous reconnaissons là, ainsi que l'avait déjà dit antérieurement Retterer et que l'a rappelé Dominici, des formations conjonctives qui sont identiques au tissu conjonctif primordial de l'embryon. Dans le ganglion adulte comme dans le tissu conjonctif primordial de l'embryon, ces plasmodes indifférenciés, ces *syncitiums* peuvent se morceler pour donner naissance à des cellules libres essentiellement constituées par un noyau entouré d'une petite zone de protoplasma. Un tel élément suivant ses dimensions s'identifie aux lymphocytes ou aux moyens mononucléaires si le noyau est compact, ou s'il est clair aux lymphocytes à noyau clair qui ne sont que les formes le plus petites des cellules germinatives de Flemming. « Ces dernières sont des cellules arrondies ou polygonales, munies d'un grand noyau clair et d'un protoplasma très peu développé. Ce noyau occupe la presque totalité de la cellule, il est arrondi ou ovalaire, pauvre en chromatine. Celle-ci se dispose en quelques grêles travées auxquelles sont appendus un ou deux nucléoles. En raison de sa faible teneur en chromatine et de l'abondance du suc nucléaire, ce noyau apparaît toujours très pâle. Le protoplasma très peu développé forme un mince anneau qui sertit le noyau. Il est formé d'un chromoplasme homogène exclusivement basophile. Ces éléments sont essentiellement des cellules reproductrices et elles se multiplient activement par karyokinèse. Les karyokinèses donnent naissance à des cellules filles plus petites qui ou bien grandissent et deviennent semblables à la cellule mère, ou bien contractent leur noyau et deviennent des lymphocytes qui pourront émigrer et évoluer de manières les plus diverses. La signification de ces cellules est donc bien nette, ce sont des organes producteurs de cellules indifférenciées capables de s'adapter aux incitations fonctionnelles auxquelles elles seront soumises. Normalement elles sont cantonnées dans le ganglion lymphatique et dans la rate qui sont les organes formateurs de cellules lymphatiques indifférenciées. De là les mononucléaires sont répandus par

le torrent circulatoire dans tous les points de l'économie (1)...» Ces cellules essentiellement aptes à se multiplier donnent naissance à des éléments de plus en plus petits dont les plus petits ont la taille des lymphocytes. Ce sont des lymphocytes à noyau clair. Par suite de la condensation de la chromatine, ces lymphocytes à noyau clair se transforment en lymphocytes à noyau opaque qui eux-mêmes en grandissant donnent naissance à des moyens et à des grands mononucléaires ou à tous les autres éléments constituant le ganglion lymphatique, cellules conjonctives fixes anastomotiques, fibroblastes et cellules adipeuses (tissu réticulé et tissu adipeux). *On comprend dès lors, comment le ganglion lymphatique de l'enfant abondamment pourvu d'éléments lymphatiques répandus dans les mailles d'un tissu réticulé très développée, peut aboutir progressivement au ganglion en régression quiescente de l'adulte.* En effet, les centres germinatifs du ganglion lymphatique n'étant plus incités à produire en aussi grande quantité de nouvelles générations cellulaires, diminuent peu à peu. Un grand nombre de cellules germinatives de Flemming se transforment en lymphocytes et en mononucléaires de type ordinaire. Un petit nombre seulement de cellules résultant de leur division cellulaire continuent d'évoluer suivant le type de cellules germinatives de Flemming, de sorte que la souche des cellules germinatives s'épuise peu à peu. Il en est de même des plasmodes indifférenciés et des syncitiums qui se morcellent de plus en plus pour fournir des éléments lymphatiques sans subir d'autre part d'accroissement de leur substance, de sorte que peu à peu ils tendent eux aussi à disparaître. Il en résulte qu'au lieu d'avoir des centres germinatifs clairs, volumineux, très apparents, il n'existe plus que de petits points germinatifs sombres et moins visibles (2).

(1) Toute cette description est empruntée textuellement à la thèse de Rubens-Duval.

(2) L'aspect sombre des petits centres germinatifs tient à la rareté ou à l'absence de cellules germinatives de Flemming et aux modifications dont sont le siège les plasmodes indifférenciés. Dans les centres germinatifs

Par suite de l'inactivité relative des centres germinatifs, le ganglion se vide peu à peu des éléments lymphatiques qui étaient contenus dans ses mailles et qui sont drainés par les lymphatiques afférents vers la circulation générale. Corrélativement à l'appauvrissement du ganglion en éléments lymphoïdes, il y a une transformation de la trame réticulée qui n'a plus à loger dans ses mailles les éléments qui maintenant font défaut. Les cellules conjonctives fixes anastomotiques qui constituent ce syncitium réticulé, et sont d'ailleurs assez peu différenciées, élaborent de la graisse dans leur protoplasma. Celle-ci remplit les cellules, les distend. Les cellules gorgées de graisse s'accolent par leurs surfaces libres et les mailles du tissu réticulé deviennent virtuelles et disparaissent par suite de la pression réciproque des vésicules adipeuses.

Ainsi, sans modifier aucunement sa forme générale, sans diminuer de dimensions, le ganglion d'organe lymphatique se transforme en organe adipeux, de même que la moelle osseuse d'organe myéloïde devient organe adipeux.

Comme pour la moelle osseuse le retrait du tissu lymphoïde se fait suivant un sens toujours le même, le tissu lymphoïde disparaît du hile vers la capsule. La raison ici en est évidente, les centres germinatifs occupent la zone corticale du ganglion, c'est donc la zone corticale où le déficit des élaborations cellulaires se fait sentir en dernier qui disparaît la dernière.

De toutes ces transformations il résulte que le ganglion adipeux ne représente nullement un organe sénile frappé de déchéance, incapable de remplir désormais un rôle actif, mais

bien développés (centres clairs) des ganglions en activité, ceux-ci sont formés d'un hyaloplasma très abondant dans lequel les noyaux sont notablement écartés les uns des autres. La masse de l'hyaloplasme est plus considérable que celle des noyaux et l'ensemble paraît clair et transparent. Dans les petits centres germinatifs *quiescents*, les plasmodes indifférenciés sont très peu développés. Leur protoplasma surtout est extrêmement réduit. Leurs noyaux sont donc très rapprochés et forment par leur superposition un petit amas sombre.

qu'il n'est que la phase de repos d'un organe capable sous diverses influences de récupérer son activité première. Il ne s'agit pas d'un ganglion altéré, atrophié, mais d'un ganglion au repos.

Vienne, en effet, une cause d'irritation (nous prenons ce mot qui ne préjuge en rien de la cause), le ganglion adipeux pourra sortir de sa léthargie et rentrer en activité, son fonctionnement aura pour corollaire sa rénovation.

Mécanisme de la sclérose du ganglion. — La sclérose ganglionnaire relève d'un tout autre processus et surtout a une tout autre signification. Elle relève des réactions défensives que le ganglion oppose aux processus inflammatoires les plus divers. Ces réactions défensives consistent essentiellement en édification d'un tissu de sclérose par lequel les ganglions enflammés tendent à limiter les processus inflammatoires, par un processus de macrophagie, ils s'efforcent de détruire les agents pathogènes et les débris cellulaires résultant de la lutte effectuée par d'autres éléments (polynucléaires et hématies surtout).

Le processus de sclérose est essentiellement le fait des fibroblastes de la capsule et des septa capsulaires qui s'hypertrophient, se multiplient et élaborent des quantités plus ou moins considérables de collagène, des cellules conjonctives fixes anastomotiques, du tissu réticulé et des parois vasculaires qui s'adaptent au rôle fibroblastique et sécrètent à leur tour des faisceaux conjonctifs plus ou moins volumineux, des cellules lymphatiques enfin produites en surabondance pour le ganglion enflammé et qui évoluant aussi en fibroblastes viennent coopérer par leur apport à l'édification du tissu de sclérose.

Le processus de macrophagie est le fait non seulement des macrophages normaux du ganglion lymphatique, déversés dans les sinus lymphatiques ou inclus dans les centres germinatifs, mais aussi des cellules endothéliales des sinus, des cellules conjonctives fixes qui les cloisonnent, mais aussi des plasmodes et syncitiums indifférenciés des centres germinatifs. A part ses macrophages, à part son plasmode indifférencié, le centre ger-

minatif est donc un centre important de phagocytose, et l'on sait combien il est fréquent d'y voir inclus des débris cellulaires connus sous le nom de *tingible körper*.

Lorsque le processus inflammatoire est enrayé, nombre de ces macrophages qui n'ont pu détruire complètement les débris qu'ils avaient captés les immobilisent dans une gangue fibreuse en se transformant à leur tour en fibroblastes.

En définitive la macrophagie aboutit elle aussi à la sclérose.

Par suite de la rétraction habituelle du tissu fibreux, le ganglion s'atrophie peu à peu, ses éléments tendent à disparaître étouffés. Bien plus, les centres germinatifs étant des centres de macrophagie deviennent souvent des centres de sclérose, et se stérilisent peu à peu. En définitive, lorsque le processus inflammatoire est complètement éteint, les fibroblastes ont employé la majeure partie de leur protoplasma à l'édification de volumineux faisceaux conjonctifs. L'élaboration protoplasmique est devenue la chose prépondérante. Il ne reste plus qu'une petite lame hyaloplasmique presque invisible avec les techniques habituelles entourant les noyaux petits et inactifs très écartés les uns des autres, çà et là.

Ce tissu de sclérose lentement édifié, presque dépourvu de vitalité, élaboré pour être une barrière persistante, enkystant les substances irritantes qui ont provoqué l'altération du ganglion, est peu susceptible de modification et demeure ultérieurement quelque chose de quasi-définitif que l'organe même qui l'a élaboré peut difficilement modifier alors même que cette surproduction fibreuse devient une entrave pour son fonctionnement.

La sclérose réalise une sorte d'édification permanente presque immuable, c'est une cicatrice indélébile.

Le ganglion sclérosé est inactif, parce qu'à la suite de la maladie qu'il a subie il est resté infirme et paralysé ; le ganglion adipeux est inactif parce que ses services sont inutiles. Nullement déchu de ses fonctions, il conserve dans son repos toutes ses potentialités.

Le ganglion adipeux représente le ganglion *quiescent* ; le ganglion scléreux est un ganglion devenu infirme par suite de maladie. Toute trace de sclérose, si légère soit-elle, et si fréquemment observée qu'elle soit, même dans des ganglions adipeux et par ailleurs normaux, est le reliquat cicatriciel et la marque persistante d'une inflammation antérieure.

En résumé, nous opposerons donc au ganglion sénile des auteurs classiques le ganglion en involution normale que nous avons vu être adipeux, et que, pour bien indiquer la conservation de sa potentialité fonctionnelle, nous appellerons ganglion quiescent (1).

Le ganglion adipeux que nous venons de décrire, et dont nous avons exposé ce que nous croyons être sa signification, a été déjà vu par un auteur anglais, Stiles, que nous avons cité à peu près intégralement plus haut, et par un auteur allemand, le Professeur Carl Ritter (2). Ritter a fait porter ses recherches, dans un premier travail, sur les ganglions axillaires correspondant au cancer du sein, dans un second travail, sur les ganglions axillaires correspondant aux cancers et aux sarcomes. Voici un résumé de ces deux articles :

En examinant systématiquement tous les ganglions extirpés de l'aisselle par l'opération d'Halsted, lors du cancer du sein, « on trouve, dit-il, à côté des ganglions fermes d'autres ganglions de consistance plus molle, bien délimités à la vérité, mais qui donnent plutôt l'impression de ganglions enflammés. Si l'on coupe de telles pièces, on est fort étonné de trouver à la place d'un ganglion lymphatique développé, un lambeau de tissu adipeux ne

(1) Nous ne pensons pas davantage que chez les sujets très âgés la sclérose soit physiologique. Chez ces sujets, ce qui doit être considéré comme le ganglion normal, c'est encore le ganglion adipeux. Le temps nous a manqué pour faire sur ce point les recherches qu'il aurait fallu.

(2) C. Ritter, Die Neubildung von Lymphdrusen beim Mammacarcinom, *Deutsche Zeitsch. für Chirurgie*, 1905, p. 260 ; C. Ritter, Die Neubildung von Lymphdrusen beim Carcinom und Sarkom. *Deutsche Zeitsch. für Chirurgie*, 1907.

contenant qu'un peu de tissu lymphatique. Ce tissu lymphatique est disposé différemment selon les cas : tantôt il entoure comme une bordure mince l'un des pôles du tissu adipeux, forme une coupole, une demi-lune, ou deux coupoles latérales. Ou bien encore ce tissu est située au centre du lobule adipeux,il est ovale ou irrégulier. Les proportions du tissu lymphoïde et du tissu adipeux sont des plus variables ». De telles formations sont facilement reconnaissables à l'œil nu, mais pour les rendre encore plus nettes, Ritter, après fixation au formol et lavage à l'eau, emploie le sudan, colorant de la graisse. Le tissu adipeux se colore en rouge brillant, le tissu lymphoïde en jaune clair. « On pourrait peut-être croire à première vue qu'il s'agit de foyers cancéreux disséminés dans le tissu adipeux ; il n'en est rien, car le plus souvent,dans de telles formations,le microscope ne décèle pas de tissu cancéreux. Le tissu lymphoïde n'est pas entouré partout d'une capsule. La capsule existe la plupart du temps du côté du lambeau adipeux opposé au hile. Au point où le tissu adipeux et le tissu lymphoïde se rencontrent, ils « passent directement l'un dans l'autre. »

Ritter pense que dans ces cas il s'agissait de ganglions *se formant,* sous l'influence du cancer, dans le tissu adipeux, par la transformation d'un lobule adipeux en tissu lymphatique. Il s'agirait donc, pour cet auteur, non pas de ganglions quiescents normaux, formes adultes d'involution des ganglions plus développés chez l'enfant,mais de *néoformations ganglionnaires résultant d'un processus irritatif.* Dans son second article, Ritter revient sur « ces formations composées d'un lobule adipeux et d'une petite portion de tissu lymphoïde ». Il dit expressément qu'il ne s'agit pas de cancer « ni d'une transformation adipeuse d'un ganglion existant, mais bien de ganglions néoformés ». De tels organes peuvent être observés en pleine néoformation,ajoute Ritter, mais il n'en donne aucune preuve ; il a suivi,dit-il,le développement de telles formations chez un malade, mais il ne donne aucun détail. « Le fait que ces ganglions sont néoformés sans

qu'il y ait auparavant à leur place une ébauche ganglionnaire, ressort nettement des expériences de Bayer... (voir plus loin), et d'autre part moi-même, chez l'homme, après extirpation de tous les ganglions d'une région avec la graisse circum-voisine, dans un cancer récidivant, j'ai observé les mêmes formations ganglionnaires imparfaites. Dans ces cas les ganglions étaient néoformés, comme dans le cas de Bayer. De là à conclure que les ganglions de même structure que l'on trouve dans les cancers non récidivants ont la même origine, la néoformation, il n'y a qu'un pas. » De même l'observation que Ritter rapporte, d'une malade chez laquelle il vit, après l'extirpation du sein droit, se développer deux petites tumeurs dans l'aisselle opposée, qu'il enleva et qu'il reconnut être des formations mi-partie lymphathiques, mi-partie adipeuses, peut s'interpréter aussi bien dans le sens du retour à un stade d'activité de ganglions quiescents que dans celui de néoformations ganglionnaires (1).

Nous reviendrons du reste dans un prochain chapitre sur la question des néoformations ganglionnaires, et nous essayerons de montrer que les néoformations ganglionnaires, si tant est qu'elles puissent jamais aboutir à former un véritable ganglion identique à ceux de l'enfant, débutent tout autrement.

Nous maintenons donc notre interprétation qui nous paraît notamment justifiée par ce que nous savons des variations réciproques du tissu myéloïde et du tissu adipeux dans la moelle osseuse et parce qu'elle est conforme à la conception de l'unité du plan de structure du système hématopoïétique unité découlant des travaux de Dominici.

(1) Les articles de Ritter sont accompagnés de planches en couleurs représentant ces formations. (fixation au formol, coloration de la graisse par le sudan). Ces figures sont en tout semblables à celles correspondant à nos ganglions adipeux. On peut se rendre compte notamment qu'il n'y à pas une préparation où le tissu lymphoïde n'aille de la capsule vers le centre du ganglion. Dans un cas il y a une petite masse lymphoïde au centre, mais elle est reliée par une sorte de pédicule à la lame lymphoïde sous-capsulaire.

CHAPITRE II

LES GANGLIONS AXILLAIRES AU COURS DU CANCER DU SEIN

§ 1. — Ganglion non cancéreux.

I

Depuis longtemps, certains auteurs ont constaté dans la sphère d'un néoplasme, et d'un néoplasme du sein, en particulier, en dehors de toute infection surajoutée, la présence de ganglions non dégénérés, mais cependant quelquefois hypertrophiés. De tels ganglions paraissant à première vue normaux (hypertrophiés cependant dans certains cas), présentent-ils des modifications structurales en rapport possible avec le cancer ? Ces modifications sont-elles comparables entre elles, ont-elles une certaine spécificité, quelle est leur fréquence ? De telles questions ont déjà attiré l'attention de nombreux auteurs.

Sans remonter à Zinn, Louis, Desault, Dupuytren qui signalèrent des engorgements inflammatoires pré-cancéreux des ganglions, plus près de nous Afanassiew (1) (1876), dans un article sur le développement des néoplasies cancéreuses dans les ganglions lymphatiques, insiste sur les lésions inflammatoires précancéreuses, avant l'apparition des éléments métastatiques dans le tissu du ganglion lymphatique ; celui-ci reste ou bien sans aucun changement, ou bien il se fait en lui des modifications inflammatoires. On y voit surtout des signes d'irritation qui se manifestent par l'hyperémie des vaisseaux, l'hypertrophie et la

(1) *Centrailbatt für die med. Wissenschaften*, 1876.

prolifération des éléments lymphatiques et de l'endothélium des sinus.

Petrick (1) (1891), dans un article sur l'envahissement cancéreux des ganglions lymphatiques, décrit aussi ces modifications pré-cancéreuses. Le ganglion avant l'apparition des éléments métastatiques, dit Pétrick, se comporte très différemment : « ou bien le tissu lymphoïde peut rester tout à fait normal, ou bien il peut présenter des altérations inflammatoires. Dans ce dernier cas l'image microscopique est la suivante : tout le tissu est bourré de petites cellules rondes qui ont un noyau assez grand et très peu de protoplasma, c'est pourquoi il est difficile de bien reconnaître la structure du ganglion à première vue. A quelques endroits les cellules sont plus tassées. A côté on remarque des points plus clairs. Les parties plus claires sont des voies lymphatiques tandis que les parties foncées correspondent aux follicules et aux cordons médullaires. A côté de ces cellules, on peut en observer d'autres un peu plus grandes qui ont un noyau relativement volumineux, et un protoplasma peu développé. Le noyau ne se distingue pas aussi nettement que dans les cellules plus petites. Il est plus pâle, plus ovale, et moins facilement colorable par les colorants. Ces cellules se trouvent en partie isolées entre les cellules rondes et peuvent être considérées alors comme des cellules lymphatiques gonflées par l'irritation inflammatoire... etc. Les vaisseaux sont pour la plupart dilatés et très hyperémiques. Leurs endothéliums sont gonflés et s'avancent dans la lumière vasculaire. Quelquefois on trouve des globules rouges dans le sinus, et même dans le tissu lymphoïde, qui y sont arrivés par diapédèse... S'il y a une forte prolifération cellulaire, les centres germinatifs et les follicules sont assez fortement agrandis. Toutes les altérations précédentes parlent en faveur d'une inflammation du ganglion. Il est vrai que Zehnder conteste la production d'altération quelconque avant l'apparition des élé-

(1) Petrick, Sur l'envahissement cancéreux des ganglions lymphatiques, *Deutsche Zeit. für Chirurgie*, 1891.

ments métastatiques dans le ganglion, mais je suis de l'avis d'Afanassiew qui dit qu'avant l'envahissement cancéreux le ganglion peut rester normal ou au contraire présenter diverses altérations ».

Regaud et Barjon, dans leur mémoire (1), disent que l'engorgement ganglionnaire n'est pas toujours de nature néoplasique du moins au début de sa formation. Un premier stade inflammatoire précède fréquemment la dégénérescence cancéreuse. Il se produit une transformation fibreuse du ganglion que quelques auteurs ont décrite sous le nom de cirrhose pré-cancéreuse.

C'est en somme une opinion très voisine de celle qui se trouve émise dans le *Manuel d'anatomie pathologique* de Cornil et Ranvier (1881-1884) où l'on trouve ces lignes : « La transformation fibreuse des ganglions lymphatiques précède souvent la formation du tissu cancéreux caractéristique. Elle se fait par un mécanisme histologique fort simple. Toutes les fibres du réticulum aussi bien dans le système caverneux que dans le système folliculaire du ganglion s'hypertrophient de telle sorte que les alvéoles qu'elles laissent entre elles deviennent de plus en plus petites. Certaines disparaissent même complètement. De cette façon, les voies lymphatiques des ganglions arrivent à s'oblitérer d'une manière à peu près complète. Un ganglion ainsi altéré est donc pour un certain temps une barrière à la propagation du cancer, mais après qu'il a subi cette première altération fibreuse, il présente plus tard tous les caractères du carcinome et devient lui-même un foyer d'infection » (2).

(1) Regaud et Barjon, Anatomie pathologique du système lymphatique dans la sphère des néoplasmes malins : mémoire couronné par l'*Acad. de Méd.*, in *Annales de l'Université de Lyon*, 1897.

(2) Cette cirrhose précancéreuse de Cornil et Ranvier est encore admise par plusieurs auteurs classiques. Nous l'avons trouvée mentionnée notamment dans le fascicule sur les lymphatiques du *Traité de chirurgie* Le Dentu et Delbet, dernière édition, par Brodier. Il est entendu que cette cirrhose précancéreuse n'existe pas. La sclérose peut être contemporaine du cancer comme nous le verrons plus loin, ou lui être antérieure, c'est vrai, mais due à des infections

Sgambati, dans un mémoire présenté au 13e Congrès italien de chirurgie, en 1898, et intitulé : « Observations histologiques sur la métastase embolique du cancer », parle ainsi des modifications histologiques et macroscopiques des ganglions lymphatiques dans le voisinage du cancer du sein avant la première trace d'invasion néoplasique (1) : « Dans presque tous les cancers de la mamelle, il existe une tuméfaction des glandes axillaires du même côté (ce qu'on appelle engorgement *per consensum*) qui diffère beaucoup pour les apparences macroscopiques et microscopiques de celle qu'on rencontre dans les inflammations ordinaires aiguës ou subaiguës. Cette tuméfaction est caractérisée par une hyperplasie très marquée des éléments du ganglion accompagnée très souvent de renflement du protoplasma. Parfois, il y a aussi une forte hyperplasie des endothéliums des sinus lymphathiques. On observe constamment des altérations profondes dans la figure et les rapports réciproques des follicules et des cordons médullaires, sclérose des parois vasculaires, surtout des artères, épaississement de la capsule,atrophie du réseau conjonctif. A ces lésions correspond une altération de l'apparence microscopique et de la consistance des ganglions. Ils sont augmentés de volume, parfois jusqu'à atteindre celui d'une noix. Ils sont durs et leur masse est irrégulière, bosselée ; en un mot on croirait avoir affaire à des ganglions infiltrés par le cancer. Ces altérations se rencontrent même chez des femmes cancéreuses qui n'ont jamais allaité, et qui n'ont jamais souffert ni de mastite ni de gerçures et dont les tuméfactions glandulaires se sont présentées à l'examen clinique surtout après le développement du cancer de la mamelle (2). »

antérieures autres que le cancer. Nous trouvons déjà dans l'article de Soupault et Labbé cette phrase : « M. Cornil admet aujourd'hui que cette transformation fibreuse ne se fait pas sous l'influence du cancer. »

(1) Nous reproduisons le résumé de Sgambati lui-même in *Revue de chirurgie*, février 1899, p. 280.

(2) Nous n'avons pu nous procurer autre chose que ce résumé. Nous ne nous rendons par très bien compte de ce qu'a voulu dire l'auteur par atrophie

Soupault et Labbé, dans leur article déjà signalé (3), font une étude très intéressante de ce qu'ils appellent les ganglions sains hypertrophiés au voisinage du cancer. En effet, ce qui pour eux caractérise les modifications que l'on rencontre dans certains ganglions au voisinage d'un cancer, c'est une hypertrophie fonctionnelle des plus remarquables. « Ces ganglions sains hypertrophiés ont une forme régulière et normale, les follicules très développés forment parfois des bosselures, qui soulèvent la capsule. Examinés sur des coupes histologiques, à un faible grossissement, ils apparaissent déjà comme des ganglions en pleine activité. La substance corticale est particulièrement bien développée ; au milieu de la nappe réticulée se dessinent très nettement les follicules qui sont souvent très gros et pourvus de centres germinatifs importants. Bien plus, dans certains ganglions se voit un phénomène qui a déjà été observé dans les ganglions mésentériques de certains animaux comme le chat et le cobaye qui présentent une très grande activité karyokinétique, ce ne sont pas seulement les follicules préexistants qui s'hypertrophient, mais il se forme au milieu des cordons de la région médullaire des productions folliculaires nouvelles caractérisées par l'orientation des cellules suivant des travées concentriques et même par la naissance de nouveaux centres germinatifs. Ces follicules aberrants de nouvelle formation traduisent une hyperactivité considérable du ganglion lymphatique. »

Soupault et Labbé constatent peu de réaction des voies lymphatiques, pas d'épaississement de la trame réticulée avec congestion modérée des vaisseaux sanguins, pas de sclérose.

A un fort grossissement l'étude de ces préparations donne des renseignements très intéressants. Les follicules sont très déve-

du réseau conjonctif. Peut-être est-il plus explicite dans l'article original... La dureté, les irrégularités, les bosselures, sont tout à fait le propre du ganglion cancéreux.

(3) Soupault et Marcel Labbé, Etude sur les altérations et le rôle des ganglions lymphatiques dans le cancer épithélial, *Revue de médecine*, 1900.

loppés, le centre germinatif surtout y prend une importance considérable tandis que la couronne des lymphocytes est peu épaissie et parfois réduite à 4 ou 5 rangs de cellules. Dans le centre germinatif se voient un très grand nombre de figures karyokinétiques indiquant une multiplication active des cellules : on en découvre parfois 20 à 30 dans le même centre. Par contre,il n'y a que peu de phénomènes de destruction nucléaire. Cet aspect des centres germinatifs a passé inaperçu jusqu'ici dans la description des auteurs classiques et il a donné lieu d'autre part à un certain nombre d'erreurs d'interprétation (1).

Une telle activité ganglionnaire n'est pas un fait normal dans le ganglion de l'adulte, les follicules sont à peine apparents, dépourvus de centres germinatifs ou ne possèdent qu'un centre très peu étendu ou de rares figures de karyokinèses. La nappe réticulée diffuse constitue la majeure partie du ganglion.

Soupault et Labbé concluent que cette irritation et cette hypertrophie fonctionnelle des ganglions,au voisinage du cancer,est un fait bien spécial distinct de l'irritation due aux infections secondaires. Le réveil de l'activité du ganglion n'est pas une lésion passive, ce n'est pas le premier degré de l'infection cancéreuse des ganglions.Il semble plus exact de le considérer comme un phénomène de réaction active non spécifique, comme une altération pré-cancéreuse mais nullement cancéreuse.

II

Les modifications hyperplasiques dont nous venons de résumer l'histoire d'après différents auteurs, se prêtent à quelques considérations générales étiologiques.

(1) Soupault et Labbé rappellent l'erreur de Fabre-Domergue,puis de Grandmaison qui ont confondu les centres clairs avec le début du cancer dans le ganglion. Ils ont pris les karyokinèses pour les cellules épithéliomateuses en voie de multiplication (Fabre-Domergue, *Les cancers épithéliaux*, p. 146 ; de Grandmaison, Sur l'évolution histologique du cancer dans les ganglions lymphatiques, *Arch. gén. de méd.*, 1897, p. 143).

1° *Fréquence.* — Elles nous paraissent très fréquentes. Il n'est presque pas de cancer épithélial du sein où nous n'ayons pu rencontrer des modifications ganglionnaires autres que l'envahissement cancéreux. Si cependant il s'agit de mastite carcinomateuse, il semble que les ganglions soient envahis en masse, brutalement, sans présenter aucune modification hyperplasique ; le cancer brûle toutes les étapes, envahit *tous* les tissus du sein et de l'aisselle avec une rapidité inouïe. Dans un cas qu'il nous a été donné d'examiner sur un grand nombre de coupes, tous les ganglions axillaires étaient complètement dégénérés et il n'y avait pas trace, pas plus dans la mamelle que dans le ganglion, d'une réaction lymphoïde quelconque.

2° *Nombre.* — On peut observer bien des différences suivant les cas, dans la répartition numérique de ces modifications. Dans certains faits, tous les ganglions para-cancéreux sont en réaction hyperplasique, les uns avec hypertrophie manifeste, les autres sans. Dans d'autres cas, il y a des ganglions dégénérés à côté de ganglions seulement en hyperplasie réactive. A côté de ganglions hyperplasiés ou dégénérés on peut enfin trouver des ganglions n'ayant guère réagi et se laissant envahir par le cancer. C'est le cas le plus rare, croyons-nous.

3° *Moment de cette hyperplasie.* — C'est une question aussi difficile à résoudre que celle de l'époque du début du cancer. Ces phénomènes sont sans doute précoces.

4° *La durée* de l'hyperplasie sans envahissement cancéreux peut être assez longue. Quelques auteurs, entr'autres Krœmer qui en parle à propos du cancer utérin, disent : « Il est des cas où ces glandes hypertrophiées fonctionnellement peuvent toujours rester indemmes de cancer (1).

(1) Dans un cancer du sein qui remonte à plusieurs mois, on peut trouver tous les ganglions microscopiquement indemnes de cancer. On pourrait trouver une explication d'un tel fait dans la théorie de la Perméation lymphatique de Sampson Handley (Voir *British med. journal*, 1905, p. 633, et Lejars, *Sem. méd.*, 20 septembre 1908). Mais cette théorie, outre qu'elle admet comme

5° *Modalités macroscopiques.* — Il y a fort peu de chose à ajouter à la description donnée par MM. Soupault et Labbé. Un ganglion hyperplasié ne dépasse jamais la taille d'une amande, il est ferme et élastique au palper, n'a jamais la dureté ligneuse du ganglion envahi par le cancer. Lorsqu'on a affaire à un ganglion adipeux qui commence à se régénérer, ce ganglion conserve sa consistance pâteuse spéciale. A la coupe le ganglion hyperplasié est de couleur rosée.plus ou moins rougeâtre. Sur les préparations on peut voir à l'œil nu les irrégularités de ses contours ; les irrégularités ou bosselures (Labbé) ne se rencontrent que dans un type d'hyperplasie que nous décrirons plus loin. Elles répondent à des centres germinatifs qui refoulent la capsule.

III. — Etude histologique des ganglions non cancéreux.

L'hypertrophie des ganglions non cancéreux est précédée de leur régénération.

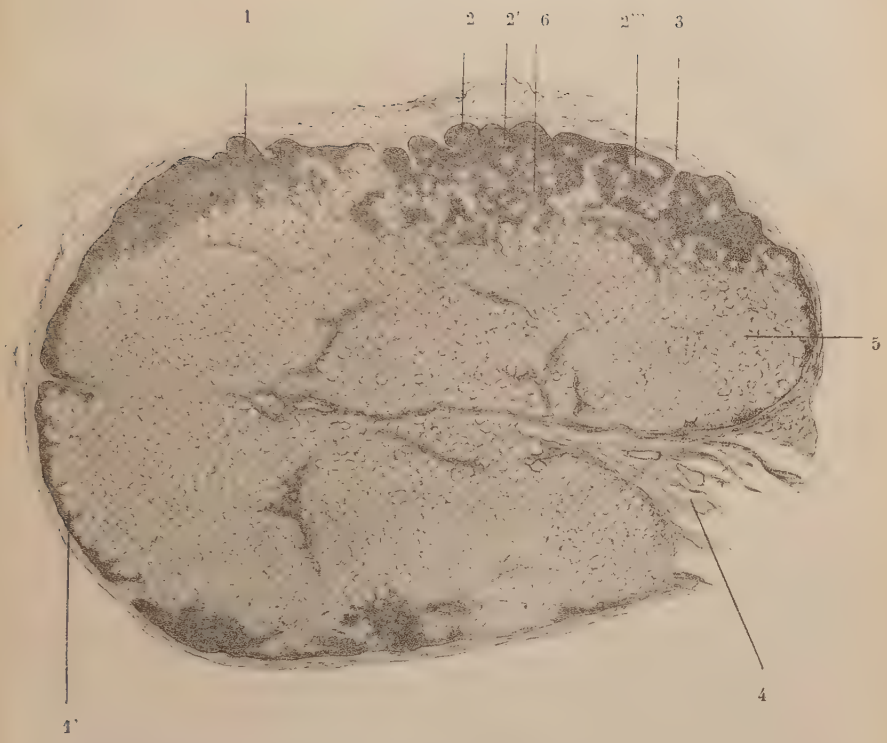
Les ganglions quiescents adipeux de l'état adulte, qui ne présentaient plus qu'une mince couche de tissu lymphoïde étalée à la face interne de leur capsule, entrent en réaction. Les centres germinatifs quiescents, eux aussi, comme l'organe tout entier, deviennent plus actifs et plus volumineux. Leur aspect change ; de sombres qu'ils étaient et peu visibles, ils deviennent clairs et très apparents (centres clairs) (1), c'est-à-dire que le plasmode

seule embolie l'embolie ganglionnaire, est très contestable dans la majorité des cas.

Dans le cancer de la langue Delamare a observé des ganglions indemnes de cancer 5 à 6 mois après le début. Au sein nous avons fait pareille constatation à plusieurs reprises.

Finck croit que la situation de la tumeur a une influence sur la précocité de la métastase ganglionnaire. Rieffel nie cette manière de voir.

(1) Dans les ouvrages classiques d'histologie, la structure des centres germinatifs du ganglion lymphatique est peu développée. Les centres clairs seuls sont assez bien étudiés et figurés, et l'on a tendance après la lecture de ces ouvrages, à considérer les dénominations de centres germinatifs et de centres clairs comme toujours synonymes. Il n'en est rien ; les centres clairs



2. — Coupe du ganglion parallèle à son grand axe et passant par le hile. Gross. 1/10. Gan-
on adipeux en voie de régénération. Ebauches de masses folliculaires dont quelques-unes
ni centrées par des centres germinatifs clairs. Reconstitution de quelques sinus caverneux.
nappe lymphoïde sans centres germinatifs ; — 2, 2', 2", follicules à centres clairs ; — 3, capsule :
4, tissu conjonctif hilaire ; 5, tissu adipeux ; — 6, sinus caverneux.

indifférencié fondamental s'accroît dans sa masse et dans le nombre de ses noyaux qui se multiplient.

Dans la masse de ce plasmode certains segments protoplas-

ne représentent qu'un état fonctionnel des centres germinatifs. Nous regrettons que la publication de l'ouvrage d'ensemble de notre maître Dominici ne soit pas encore paru, car nous y aurions renvoyé le lecteur. Faute de pouvoir le faire, nous allons donner aussi succinctement que possible, d'après ce que nous avons retenu de l'enseignement oral résultant de nos conversations avec Dominici, la description des centres germinatifs à l'état normal, description qui, seule, peut permettre de comprendre les modifications que nous avons rencontrées en étudiant les hypertrophies non cancéreuses des ganglions axillaires au cours des tumeurs du sein.

D'après Dominici, les centres germinatifs complets sont constitués essentiellement par un plasmode (ou un syncitium) indifférencié, analogue, comme l'avait vu Retterer, au tissu conjonctif primordial de l'embryon, par des cellules germinatives de Flemming et par les macrophages de Metchnikoff. Parfois le centre germinatif peut se trouver réduit à un petit plasmode ou à un petit groupe de cellules germinatives de Flemming. Il est évident qu'aux modalités diverses correspondent des aspects différents des centres germinatifs.

Les centres clairs, à peu près les seuls décrits par les classiques, sont le type des centres germinatifs hypertrophiés en suractivité fonctionnelle. Ils méritent leur nom, car ils se détachent en clair sur le fond fortement teinté du tissu lymphoïde des masses folliculaires. Dans ces centres germinatifs le plasmode indifférencié s'est largement pénétré et transformé en un syncitium à larges mailles. Dans les mailles du syncitium se trouvent des éléments libres, macrophages de Metchnikoff et cellules germinatives de Flemming.

Le syncitium est constitué par un protoplasma abondant pourvu de nombreux noyaux assez distants les uns des autres. Comme ce protoplasma est représenté presque uniquement par de l'hyaloplasme, il est clair et transparent, et comme les noyaux disséminés dans ce protoplasma sont relativement très espacés, ils ne changent guère l'aspect du syncitium qui reste clair.

Les grands macrophages qui occupent certaines des mailles du syncitium sont eux aussi formés d'un protoplasma peu colorable, et à moins que leurst inclusions, tingible körper, ne soient très abondantes, ils forment également des amas clairs.

Enfin les cellules germinatives de Flemming ont un grand noyau clair et transparent qui forme la majeure partie de la cellule, et si le protoplasme fortement chromophile apparaît assez foncé, il l'est néanmoins beaucoup moins que la chromatine fortement condensée qui est au premier abord la seule chose que l'on distingue des lymphocytes pressés en couronne autour du centre germinatif. Pour toutes ces raisons ce dernier se détache en clair

miques pourvus d'un noyau, se libèrent de la masse commune et s'individualisent sous forme de cellules distinctes incluses dans les mailles du plasmode ainsi transformé par ce morcellement en un syncitium fenêtré. Les cellules libres qui se sont découpées évoluent en macrophages de Metchnikoff et surtout en cellules germinatives de Flemming. Ces dernières se multiplient par karyokinèses. Les cellules filles restent dans le centre germinatif où elles ont pris naissance, grandissent et deviennent des cellules

au milieu des nappes de tissu lymphoïde où les lymphocytes sont accumulés en amas sombres. Dans le centre germinatif il n'y a pas de collagène ni de fibres élastiques. Les capillaires sanguins à parois embryonnaires s'y terminent en fusionnant leurs pointes capillaires avec le protoplasma du syncitium indifférencié.

Dans ces centres germinatifs on peut observer plusieurs variétés suivant la prédominance du plasmode (ou syncitium) indifférencié, des macrophages de Metchnikoff ou des cellules germinatives de Flemming. De toutes ces parties constituant l'élément fondamental est le plasmode indifférencié et il peut persister seul, lorsque le centre germinatif, par suite de l'involution normale du ganglion lymphatique à l'âge adulte, entre dans un stade de repos ses caractères changent alors comme l'a très bien vu Dominici. La masse protoplasmique diminue de volume, les noyaux diminuent aussi de nombre, mais surtout se rapprochent étroitement les uns des autres, de sorte que l'ensemble réalisé est un amas de noyaux conglomérés entouré d'une très mince zone de protoplasma très transparent et difficile à mettre en évidence. Bien plus, les noyaux qui, au stade d'activité du plasmode, étaient larges et étalés, riches en suc nucléaire et paraissaient de ce fait assez clairs, se contractent par réduction de suc nucléaire et condensation de leur chromatine et deviennent foncés. Ainsi, au grand plasmode à protoplasme très abondant et seulement semé de noyaux larges et pâles fait suite un petit plasmode à protoplasme réduit à une mince enveloppe entourant un amas de noyaux contractés et sombres. Autant le grand plasmode, par suite de ses dimensions considérables et de sa faible coloration, apparaissait au premier coup d'œil au milieu des masses folliculaires sombres, autant le petit plasmode dont on ne distingue plus guère que l'amas nucléaire foncé est difficile à déceler au sein de celles-ci. On peut croire alors qu'il y a disparition des centres germinatifs. En réalité ils demeurent, mais pas visibles à l'état de repos, que cet état de repos vienne à cesser, le protoplasma va s'hypertrophier, les noyaux s'écarter les uns des autres dans la masse accrue du protoplasma, et le centre germinatif redeviendra apparent, et cela d'autant plus, qu'aux dépens des lymphocytes voisins ou bourgeons détachés du plasmode redevenu actif, vont se former les macrophages et les cellules germinatives

germinatives qui augmentent la souche de ces éléments ou émigrent à travers les mailles du syncitium fenêtré dans la nappe réticulée du tissu lymphoïde voisin auquel elles s'incorporent en évoluant en lymphocytes et en mononucléaires. En raison de la surproduction des cellules lymphatiques, celles-ci se répandent au delà du reliquat du tissu lymphoïde, et s'infiltrent dans les interstices des cellules adipeuses qui s'étaient développées lors de l'involution du ganglion lymphatique. Peu à peu, alors, suivant le processus que nous avons précédemment exposé, le tissu lymphoïde régénéré se substitue au tissu adipeux. Mais la substitution ne se fait pas d'une manière aussi simple que pour la moelle osseuse. En effet, le ganglion se régénère suivant le plan de structure générale de cet organe, c'est-à-dire que lorsque le tissu lymphoïde plein s'est développé au point de reconstituer des masses folliculaires aussi importantes qu'elles l'étaient dans le jeune âge, les avancées de tissu lymphoïde ne se font plus que par colonnes qui reconstituent les cordons folliculaires et ménagent entre elles des bandes de tissu adipeux, qui par résorption formeront le système des cavités canaliculées qui rétablissent le réseau caverneux du ganglion.

Le ganglion rentré en activité est ainsi reconstitué dans toutes ses parties : capsule, zone corticale avec masses folliculaires pourvues de volumineux centres germinatifs apparents, zone médullaire avec ses cordons folliculaires et son réseau caverneux. Mais généralement les ganglions axillaires en rapport avec les épithéliomas du sein n'en restent pas là. Ils s'hypertrophient dans toutes leurs parties constituantes. et deviennent plus volumineux que les ganglions normaux. Dès lors, ils peuvent être quelquefois reconnus au cours de l'examen clinique, par une exploration attentive du creux axillaire.

Lorsqu'on pratique l'examen histologique de ces ganglions hypertrophiés on reconnaît qu'ils ressortissent à trois types principaux, entre lesquels on peut trouver tous les intermédiaires.

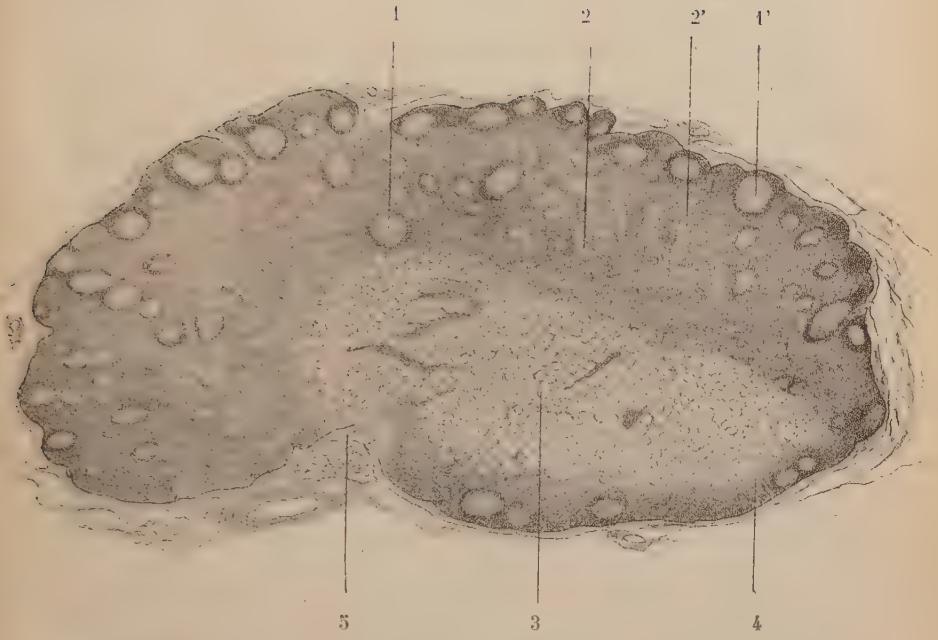
1° *Type différencié dans toutes ses parties.* — Dans ce type,

sauf l'hypertrophie,le ganglion paraît,au moins à un faible grossissement, tout à fait normal. La capsule, le sinus sous-capsulaire, les masses folliculaires sont très nets et facilement reconnaissables dès le premier coup d'œil. Dans les masses folliculaires, les centres germinatifs très agrandis sont très apparents parce qu'ils se détachent en clair sur le fond sombre du tissu lymphoïde fondamental.

Souvent, ainsi que l'ont déjà remarqué Soupault et Labbé, on constate non seulement la suractivité des centres germinatifs et leur multiplication dans la substance corticale du ganglion, mais encore leur apparition dans la substance médullaire, dans l'épaisseur même des cordons folliculaires. Cette néoformation de centres germinatifs est en rapport avec l'hyperfonctionnement du ganglion. On conçoit aisément comment se fait l'histogénèse des centres germinatifs dans les cordons folliculaires qui en sont normalement dépourvus. Il suffit que, en un point, quelques cellules lymphatiques groupées évoluent en cellules germinatives de Flemming, ou qu'une des cellules fixes du stroma conjonctif réticulé accroisse son protoplasma et multiplie ses noyaux, sans se diviser, se transformant ainsi en un petit plasmode, pour que le rudiment d'un centre germinatif soit créé. Celui-ci se développera dès lors dans les cordons folliculaires, comme il se serait développé dans une des masses folliculaires de la substance corticale.

Ainsi, dans ce premier type de ganglion hypertrophié toutes les parties constituantes sont nettement délimitées et bien reconnaissables : capsule, sinus sous-capsulaire, masses folliculaires, centres germinatifs clairs et très apparents, cordons folliculaires bourrés d'éléments, sinus caverneux agrandis et très distincts des cordons. Ce type mérite bien la dénomination que nous lui avons donnée de type différencié dans toutes ses parties.

2° *Type indifférencié homogène.* — Il en est tout autrement dans un type que nous appelons type *indifférencié homogène.* Dans ce type, le ganglion se trouve un peu schématiquement



ig. 3. — Grossissement 1/10. Coupe du ganglion parallèle à son grand axe et passant par le hile. Ganglion du type différencié dans toutes ses parties. On remarque le nombre très considérable de centres germinatifs clairs, situés non seulement dans la zone corticale, mais encore dans la zone médullaire. Toutes les parties du ganglion sont très nettes. Il reste encore aux environs du hile une portion adipeuse non encore régénérée.

,1', centres germinatifs clairs.

2,2', sinus caverneux.

, tissu adipeux.

, cellules lymphatiques s'infiltrant entre les vésicules adipeuses.

, capsule au niveau du hile.

réduit à une capsule bourrée d'un nombre colossal de cellules lymphatiques. Ces cellules lymphatiques sont tassées les unes contre les autres, l'aspect du ganglion est partout uniforme. On ne reconnaît plus de substance corticale distincte d'une substance médullaire, bien plus, on ne reconnaît ni centres germinatifs ni sinus lymphatiques (1). Le ganglion est transformé en masse en un tissu homogène, comme s'il s'agissait d'un lymphome. Entre ces deux types si accusés et si diamétralement opposés, le type différencié dans toutes ses parties et le type homogène, toutes les transitions existent.

3° *Type semi-homogène, semi-différencié.* — Un de ces faits de passage assez fréquemment observé et assez particulier pour constituer un type spécial, est celui où le ganglion est formé d'une substance corticale et d'une substance médullaire distinctes ; mais la substance corticale forme une nappe homogène dans laquelle on ne distingue plus les masses folliculaires les unes des autres, ni les centres germinatifs dans les masses folliculaires. Les cordons et les sinus caverneux de la substance médullaire gardent au contraire leurs contours précis et restent faciles à reconnaître. Un tel ganglion mérite donc le nom de ganglion à *type semi-homogène, semi-différencié.*

Les trois types de ganglions hypertrophiés, type différencié dans toutes ses parties, type semi-homogène et semi-différencié, type indifférencié homogène, peuvent coexister dans un même paquet ganglionnaire. Bien plus, un même ganglion peut appar-

(1) L'homogénéisation totale du ganglion lymphatique, telle que nous venons de la décrire, est un peu schématique. Sur les ganglions non envahis par le cancer, on retrouve toujours au niveau du hile quelques sinus caverneux grêles à la vérité, entre les épaisses nappes lymphoïdes des cordons folliculaires dont ils fissurent, l'ensemble qui paraît homogène. Ces sinus caverneux sont d'ailleurs visibles surtout parce qu'ils renferment des macrophages remplis souvent de pigment ocre. Dans les ganglions partiellement cancéreux l'homogénéisation des parties non envahies par le cancer est parfois vraiment totale, mais il est difficile d'affirmer alors si le cancer n'a pas précisément détruit la partie correspondant au sinus caverneux.

tenir au premier type par l'une de ses extrémités, au second par l'autre, ou bien au deuxième et au troisième type. Grâce à ces faits de transition, on peut étudier comment le ganglion différencié dans toutes ses parties et analogue à un ganglion normal en activité — sauf son hypertrophie — arrive à se transformer en un ganglion homogène, véritable ganglion lymphomateux.

Quand un ganglion passe du premier type au second, on constate dans la substance corticale, que tandis que certains centres germinatifs sont clairs, très apparents et à limites très précises, d'autres ont, au moins sur une partie de leur périphérie, un contour indécis et se continuent insensiblement avec le tissu lymphoïde fondamental de la masse folliculaire. Ces centres germinatifs sont moins clairs que les premiers et sont en général plus grands, parfois de dimensions très anormales.

L'imprécision de leur démarcation avec le tissu lymphoïde fondamental, tient à ce qu'ils s'identifient plus ou moins complètement à celui-ci. Autant qu'il nous a semblé, d'après nos préparations, voici comment se passent ces phénomènes : Les cellules germinatives de Flemming donnent de nombreuses cellules filles, mais celles-ci, avant d'émigrer dans le tissu lymphoïde fondamental, se transforment en masse, en lymphocytes et en mononucléaires. Le protoplasma du syncitium se réduit, peut-être parce qu'il contribue aussi à former par bourgeonnement des cellules

(1) Nous avons constaté que les centres clairs, d'abord très distincts et délimités, deviennent peu à peu moins apparents et perdent leurs contours précis tout en continuant de s'accroître, puis s'incorporent au tissu lymphoïde fondamental commun dont ils ne peuvent plus être distingués. La substance corticale du ganglion au lieu de présenter des masses folliculaires centrées par des aires germinatives nettes, ne forme plus qu'une nappe d'un tissu homogène. Ceci est *un fait*. Nous avons cherché à nous rendre compte de la manière dont ce fait s'accomplissait. La description du processus que nous donnons n'est peut-être pas rigoureusement exacte. Il nous paraît *probable* que les choses se passent ainsi, nous y sommes autorisé par un certain nombre de constatations, mais nous ne pouvons, en l'état actuel de nos recherches, l'affirmer rigoureusement. L'interprétation que nous donnons de ce fait est l'hypothèse qui seule nous a paru l'expliquer.

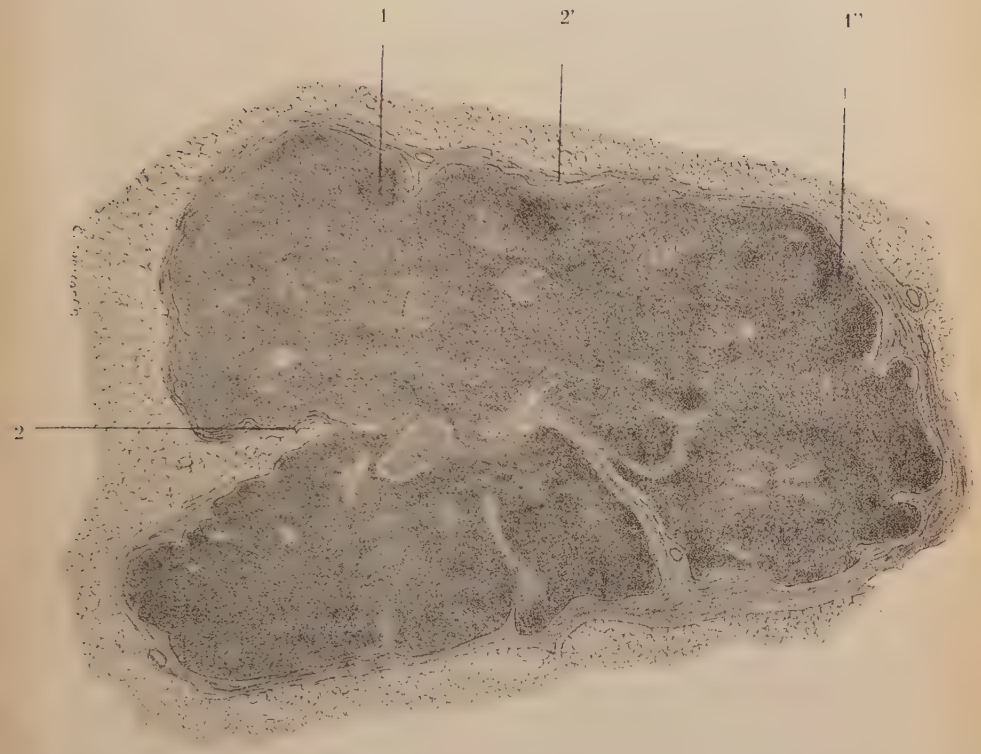


Fig. 4. — Grossissement 1/16. Coupe d'un ganglion parallèle à son grand axe et passant par le hile. Ganglion du type indifférencié homogène. L'aspect du ganglion est presque partout uniforme, cependant à la périphérie on remarquera encore quelques centres germinatifs qui s'estompent.
1,1', centres germinatifs.
2,2', capsule légèrement épaissie.

lymphatiques, et interposé entre celles-ci il n'est plus qu'un mince réticulum fort comparable au stroma conjonctif réticulé des masses folliculaires. Les macrophages, s'il y en avait, disparaissent peu à peu, ou par mutations successives se transforment aussi en lymphocytes et en mononucléaires. Le centre germinatif disparaît donc parce qu'il se transforme en tissu lymphoïde proprement dit, identique à celui des masses folliculaires. Cette disparition des centres germinatifs, qui marche de pair avec leur hypertrophie (1), n'est nullement comparable à celle qui se produit lors de l'involution normale que subit le ganglion lymphatique à la puberté. Quand le ganglion passe du type infantile au type adulte, le centre germinatif diminue peu à peu parce qu'il est de moins en moins sollicité à produire des cellules lymphatiques.

Les demandes de l'organisme sont moindres, il restreint sa production et du même coup ses centres de production. Les cellules germinatives se réduisent de nombre, une à une, en se transformant en lymphocytes ou en moyens mononucléaires qui émigrent aussitôt dans la nappe lymphoïde de la masse folliculaire ; le syncitium réduit sa masse protoplasmique peu à peu. Le centre germinatif finit par disparaître par appauvrissement progressif.

Quand, au cours de l'épithélioma du sein, le ganglion axillaire différencié dans toutes ses parties, devient homogène, le centre germinatif disparaît rapidement, non à la suite d'une *atrophie progressive*, mais au contraire à la suite d'une *hypertrophie désespérée et excessives*. Les besoins de l'organisme en lymphocytes et en mononucléaires sont si puissants que toutes les cellules filles issues de cellules germinatives de Flemming sont toutes immédiatement employées aux fonctions de lymphocytes et de

(1) Il arrive quelquefois aussi que le centre germinatif disparaît peu à peu par réduction de volume. Il s'agit alors soit d'un phénomène analogue à une période de repos, soit au contraire d'un épuisement partiel de la souche des cellules germinatives se faisant de la périphérie vers le centre et consécutif à un hyperfonctionnement nécessitant la maturation immédiate d'un certain nombre de cellules lymphatiques.

mononucléaires ; il n'en reste plus pour assurer la continuité de la souche des cellules germinatives. Il en est de même des syncytiums et des plasmodes qui sont fragmentés et morcelés. Le centre germinatif disparaît par transformation successive de tous ses éléments en lymphocytes. Il persiste bien, sans doute, quelques cellules germinatives de Flemming, il s'en reforme même dans tout le ganglion, mais celles-ci ne sont plus groupées en un centre, elles sont éparses diffusément dans toute la nappe lymphoïde homogène, et là, hâtivement, chacune pour leur compte, elles donnent naissance à de nouvelles générations cellulaires aussitôt converties en lymphocytes et en moyens mononucléaires. Dès lors, la souche des cellules lymphatiques est diffuse, le ganglion s'hypertrophie par toute sa masse lymphoïde partout uniformément constituée sur le même type (1). Cette homogénéisation est encore accusée par la régression du stroma conjonctif. Soit que certaines des cellules conjonctives fixes desquament pour se transformer en cellules lymphatiques proprement dites, soit que le réticulum soit distendu par la prolifération et l'accumulation des cellules lymphatiques, le tissu réticulé devient de plus en plus grêle, de plus en plus ténu. Il disparaît presque (2), sous le nombre des cellules lymphatiques. Ce tissu réticulé proportionnellement si peu

(1) Cette diffusion des cellules germinatives de Flemming est relativement peu fréquente. Il est des ganglions hypertrophiés qui paraissent constitués uniquement de lymphocytes et de moyens mononucléaires. Il est difficile de dire si de tels ganglions étaient capables de continuer à s'accroître. Certains faits de recul de la capsule que nous décrivons plus loin, sont en faveur de cette hypothèse. Il est possible que, dans ces cas, la multiplication des cellules lymphatiques se fasse hâtivement par division directe sans interposition du stade de kariokynèse ou de cellule génératrice. Mais nous n'en avons pas la preuve.

(2) Les parties qui correspondent aux énormes centres germinatifs qui se sont incorporés au tissu lymphoïde ne renferment pas de collagène, le collagène faisant normalement défaut dans les centres germinatifs. Elles sont donc particulièrement fragiles et redeviennent parfois reconnaissables sur les coupes à la dissociation marquée des éléments qui se fait à leur niveau même au cours des manipulations les plus délicates.

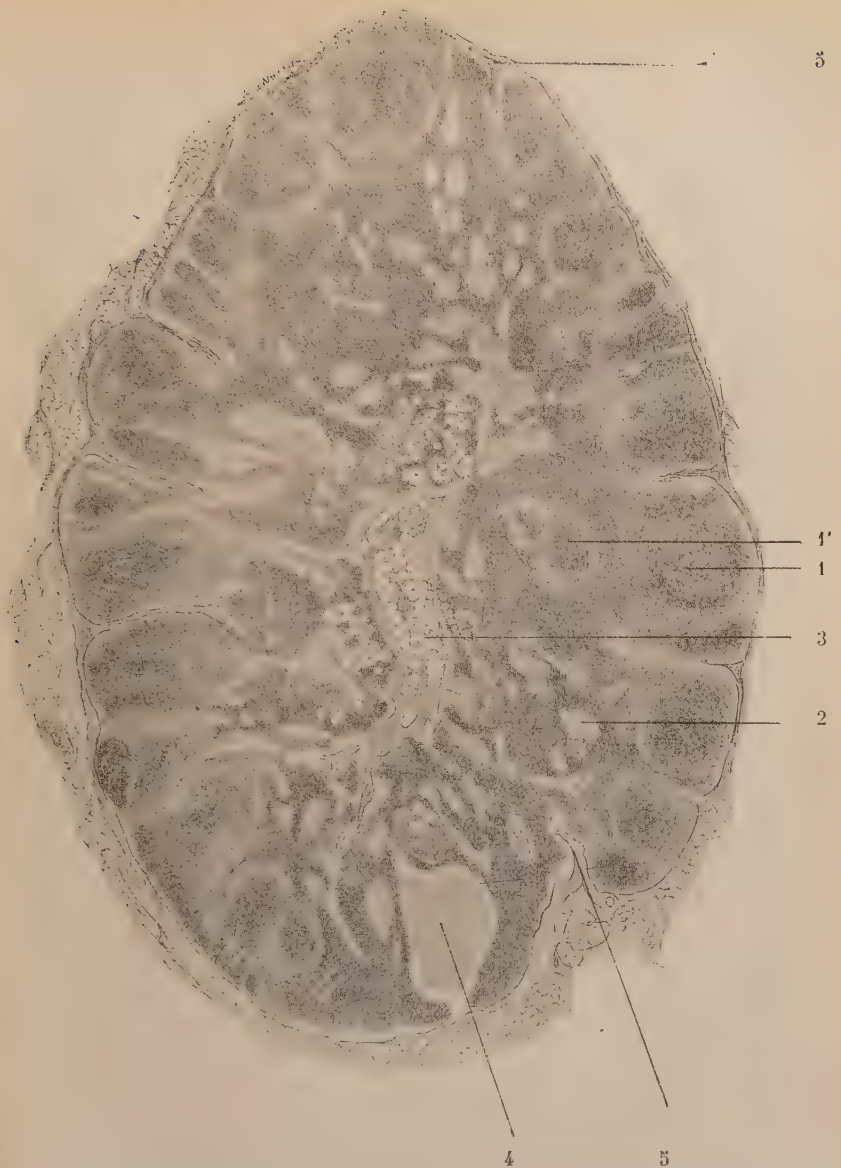


Fig. 5.— Grossissement 1/15. Coupe d'un ganglion perpendiculaire à son grand axe. Ganglion du type semi-homogène semi-différencié. Les centres germinatifs sont encore reconnaissables, mais leurs contours deviennent diffus, ils s'estompent. Il y a tendance à l'homogénéisation.

1,1', centres germinatifs.
2, sinus caverneux.
3, hile.
4, vaisseau sanguin dilaté.
5,5', capsule.

abondant est devenu bien fragile, aussi les coupes de ces ganglions à type lymphomateux sont-elles très difficiles à réussir sans déchirures. Les éléments lymphatiques sont plus maintenus par leurs contacts réciproques que par le tissu de soutien, réduit à si peu de chose, et les coupes se dissocient souvent malgré les précautions les plus minutieuses, aussi peut-on dire qu'il s'agit là de *lymphome fragile.*

De même que le processus de la régression des centres germinatifs au cours de l'involution physiologique du ganglion normal est fondamentalement différent de celui de la transformation massive des centres germinatifs des ganglions para-cancéreux en tissu lymphoïde, de même la signification de la disparition des centres germinatifs est susceptible d'une tout autre interprétation dans l'un et l'autre cas.

Normalement le centre germinatif disparaît peu à peu parce que son fonctionnement n'est plus sollicité. Il restreint sa production progressivement et rétrocède dans la mesure de son inactivité.

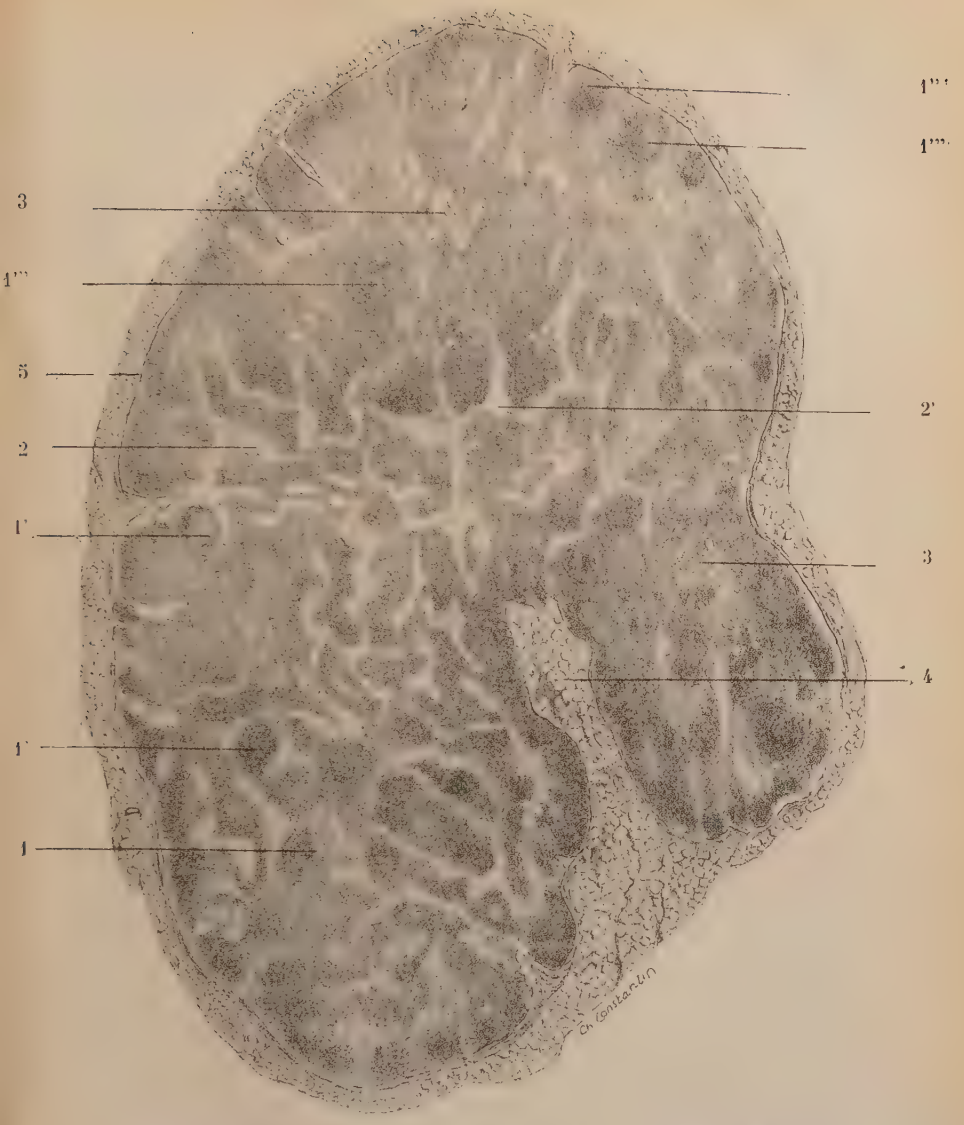
Dans le ganglion para-cancéreux, le centre germinatif ne peut tout à coup suffire aux exigences de l'organisme malgré son hypertrophie et son actif fonctionnement, et pour livrer la dernière commande de lymphocytes, la plus urgente, il fournit jusqu'aux cellules mères.

La régression du centre germinatif du ganglion en involution est le résultat de son non-fonctionnement ; la disparition du centre germinatif du ganglion para-cancéreux est l'effet de l'excès de son fonctionnement. L'homogénéisation du ganglion que nous venons de décrire et d'interpréter se fait de la capsule vers le hile. Il en était de même de la régénération du ganglion.

Il y a là, ce nous semble, une loi générale que nous n'avons vue exposée nulle part. Nous avons dit que de même que pour la moelle osseuse, ainsi que tout le monde le sait, la régénération se fait des épiphyses vers la diaphyse, pour le ganglion lymphatique cette régénération se fait de la capsule vers le hile. Ceci

nous explique que dans les ganglions adipeux quiescents la substance corticale se trouve réduite à une mince couche lymphoïde sous-capsulaire et que la substance médullaire est remplacée par du tissu adipeux tandis que l'on ne trouve pas de ganglions présentant la disposition inverse : un noyau de substance médullaire ménagé au hile, le reste du tissu ganglionnaire étant remplacé par de la graisse. Cette loi générale se vérifie dans tous ses détails. La rénovation du ganglion se fait d'abord sous la capsule par l'augmentation de la couche lymphoïde et se propage vers le hile ; l'apparition des centres germinatifs clairs se fait d'abord sous la capsule dans les masses folliculaires et ne va pas au-delà à l'état normal ; mais si l'irritation du ganglion s'accentue, de nouveaux centres germinatifs se constituent en dedans des premiers, d'abord à la partie la plus interne de la couche corticale, puis dans les cordons folliculaires mêmes de la substance médullaire, jusque vers le hile ; enfin si l'irritation du ganglion s'accroît encore, les centres germinatifs s'incorporent au tissu lymphoïde commun, d'abord dans la région immédiatement sous-corticale plus profondément, puis les centres germinatifs développés dans les cordons folliculaires subissent la même transformation ainsi que les cordons folliculaires et les sinus caverneux eux-mêmes.

Ce qui disparaît donc en dernier lieu dans l'homogénéisation du ganglion, c'est la substance médullaire juxta-hilaire, tandis que c'est elle qui disparaît la première au cours de la régression adipeuse du ganglion entrant dans une période de repos. Ceci nous explique pourquoi, dans le type ganglionnaire que nous avons appelé semi-homogène, semi-différencié, la partie homogène correspond toujours à la substance corticale, la partie différenciée à la substance médullaire. Mais, dira-t-on, il est des ganglions de ce type où la substance corticale est entièrement homogène et où les cordons folliculaires distincts ne renferment aucun centre germinatif ; pourquoi cette discordance entre les deux parties du ganglion, l'une qui présente une suractivité morbide,



g. 6. — Grossissement 1/15. Coupe d'un ganglion parallèle à son grand axe et passant par le hile. Ganglion du type semi-homogène, semi-différencié. Quelques centres germinatifs sont encore distincts mais s'estompent. Les sinus caverneux sont très visibles encore.

1', etc. centres germinatifs.
2', sinus caverneux.
vésicules adipeuses.
tissu graisseux du hile.
capsule.

l'autre qui ne présente qu'une activité sensiblement normale, ainsi qu'en témoigne l'absence de centres germinatifs ? Il n'y a pas là d'hiatus dans l'évolution du ganglion, trop rapide d'un côté, trop lente de l'autre. L'homogénéisation du ganglion n'est pas le résultat d'une édification organique laborieusement construite par l'organisme suivant un plan déterminé et demandant du temps pour être effectuée, elle est le résultat d'une adaptation fonctionnelle brusque d'éléments qui prennent d'urgence les caractères morphologiques correspondant aux fonctions qu'ils sont mis en demeure d'accomplir. Dans l'histoire du ganglion, l'homogénéisation intervient comme une perturbation et non comme un phénomène évolutif. Lorsque cette perturbation survient, les centres germinatifs du ganglion disparaissent par homogénéisation, quel que soit le degré de rénovation auquel il était arrivé. Il n'y a donc rien d'incompréhensible à ce qu'un ganglion, fût-il même encore en grande partie adipeux, montre cependant dans sa substance corticale des centres germinatifs en voie de disparition par homogénéisation.

L'homogénéisation du ganglion apparaît donc comme une réaction subite. Cette réaction s'effectue probablement à l'encontre d'un apport brusque d'une décharge de toxines cancéreuses qu il s'agit d'arrêter au plus vite. Aussi est-il très admissible que ce puisse être là une réaction transitoire, les centres germinatifs se reconstituant ultérieurement suivant le type réactionnel normal. Il est possible aussi qu'à la suite de coups répétés, ou si les toxines cancéreuses sont déversées en trop grande quantité, que cet état devienne permanent et définitif. Il en est sans doute ainsi pour les volumineux ganglions qui sont transformés dans toute leur masse en lymphome fragile, car il est probable qu'ils correspondent aux cas où le cancer du sein évolue d'une manière continue, sans rémissions, sans laisser à la barrière ganglionnaire qui absorbe toxines sur toxines le temps de se recueillir et de se reconstituer suivant un plan de structure physiologique.

Nous venons de dire que ces modifications de la structure des

ganglions lymphatiques sont en rapport avec leur rôle définitif à l'égard des poisons émis par les noyaux cancéreux du sein. A la vérité nous sommes mal renseignés sur ces poisons cancéreux, bien que leur existence soit indubitablement prouvée par les belles expériences de Mme Girard-Mangin et du Professeur Roger ; nous sommes encore plus mal renseignés sur l'action des ganglions sur ces poisons, et nous ne pouvons faire les hypothèses que nous venons de soulever qu'en nous appuyant sur les données bien établies des réactions ganglionnaires au cours des affections microbiennes classées.

De cette similitude faut-il conclure à identité ? Les réactions des ganglions juxta-cancéreux peuvent-elles être différenciées des adénites inflammatoires ? Seule l'étude cytologique des ganglions juxta-cancéreux peut permettre de répondre, car les différents types ganglionnaires, différencié dans toutes ses parties, semi-homogène et semi-différencié, homogène lymphomateux, peuvent s'observer au cours des processus inflammatoires, bien qu'à notre connaissance, personne n'ait jamais décrit ces différents types pas plus dans les inflammations que dans le cancer. Mais cette cytologie des ganglions juxta-cancéreux est commandée par bien des facteurs. Il ne suffit pas, en effet, de ne tenir compte que des adénopathies correspondant à des tumeurs non ulcérées pour pouvoir conclure que les modifications ganglionnaires observées sont bien le fait du seul cancer et non d'une irritation surajoutée.

Outre les lésions antérieures que peuvent présenter les ganglions, et dues souvent à de petits traumatismes ou à de petites infections passés inaperçus, ils peuvent présenter des altérations consécutives à une altération de la glande mammaire ayant précédé, préparé, ou accompagné les manifestations cancéreuses. Les réactions ganglionnaires peuvent varier suivant la nature de la tumeur, la résistance de l'organisme et probablement pour le même cancer, chez la même personne, suivant que la tumeur est au début et que l'état général est bon, ou que la maladie ayant triom-

phé, le néoplasme se développe rapidement dans un organisme épuisé. Les réactions varient nécessairement suivant que la tumeur présente ou non des zones de nécrose, des hémorragies interstitielles, etc.

Débrouiller dans un ganglion donné, ce qui revient aux reliquats d'inflammations passées, aux affections générales ou locales qui peuvent accompagner le cancer, à la modalité du cancer (nature, virulence, phase de l'évolution), aux complications de ce cancer (nécrose, hémorragies interstitielles, infections secondaires) nécessite le dépouillement minutieux d'un grand nombre de documents amassés avec le souci de n'oublier aucun détail. C'est en travaillant un sujet qu'on s'aperçoit de sa complexité et de son étendue. Nous pensons continuer nos recherches, approfondir les quelques notions que nous avons acquises sur ce sujet, et les exposer dans un travail ultérieur qu'il serait prématuré d'annoncer.

IV

Comme corollaire à ces recherches, il faudrait placer ici une étude sur le sang au cours du cancer (du sein puisque nos recherches ont porté principalement sur les néoplasmes de cette glande). Nous serions tenté de penser qu'avant la transformation cancéreuse du ganglion, au stade d'hyperplasie fonctionnelle, il y a de la *leucocytose* à type de *mononucléose*. Malheureusement tout document nous manque à ce sujet, et il ne nous est pas permis de conclure avec Courtois-Suffit (1) : « Cette hypertrophie simple est destinée à produire de très nombreux leucocytes qui passent dans les voies lymphatiques et sont déversés dans la circulation générale. Elle explique le phénomène de la leucocytose observé dans le cancer. » Dans ces derniers temps nous avons

(1) Courtois-Suffit, Rôle du ganglion lymphatique dans l'infection et l'extension des diathèses cancéreuses, *J. de méd. de Paris*, 1901, p. 243-250 ; *Ibid.*, Rôle des ganglions lymphatiques dans l'infection et dans le cancer, *Bulletin médical*, 1901, p. 445-450.

examiné le sang de trois malades atteintes de néoplasme mammaire et dont la santé générale était très bonne. Nous n'avons pas constaté chez elles de leucocytose. Les ganglions de ces trois malades étaient remarquablement dégénérés, peut-être est-ce à cette particularité que l'on peut attribuer ce fait ? Dans son chapitre sur le sang dans le cancer, Ménétrier dit que les cancers du sein s'accompagnent irrégulièrement de leucocytose (11 fois sur 14 pour Alexandre, 3 fois sur 15 pour Donati). On conçoit que toute cette étude est à reprendre en comparant si possible les modifications sanguines aux réactions ganglionnaires.

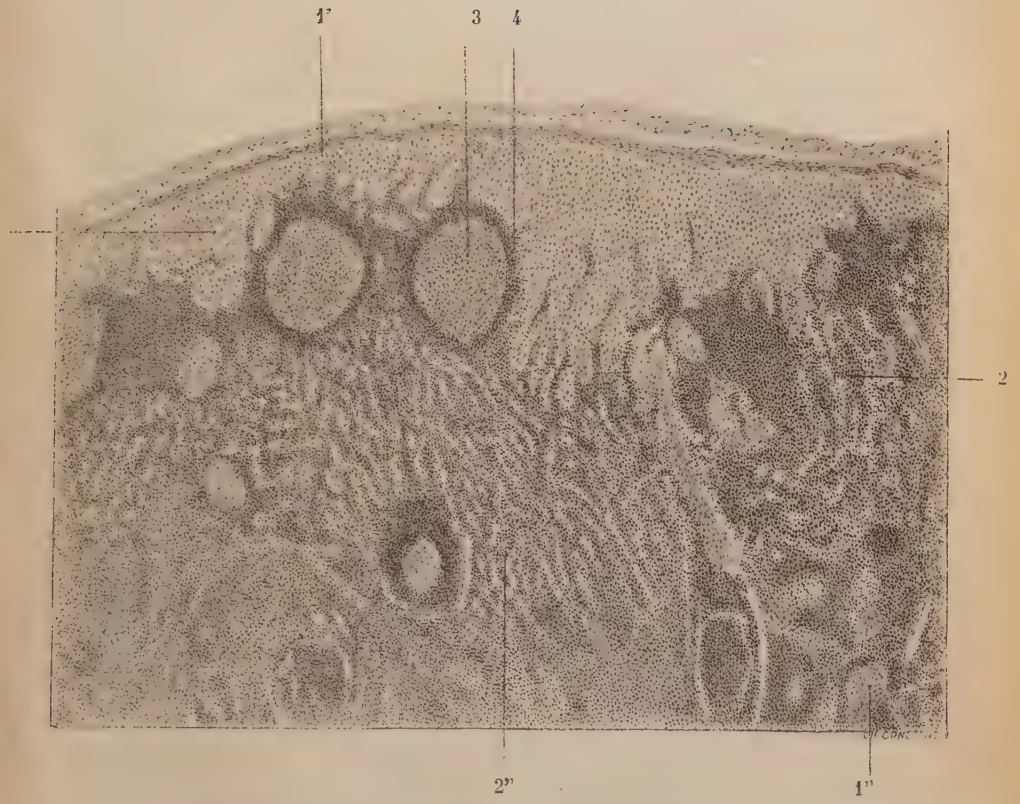
§ 2. — Le ganglion cancéreux.

Les cellules cancéreuses rencontrent l'origine des vaisseaux lymphatiques (1) et y pénètrent. Tantôt elles ne font que traverser le vaisseau et se rendent directement au ganglion (2), tantôt, se multipliant, elles peuvent remplir le capillaire à la manière d'une injection solide (Ménétrier), tantôt enfin quelques-unes se greffent sur la paroi, se multiplient et constituent là une thrombose cancéreuse. On peut, dans certains cas, comme nous l'avons fait, observer un lymphatique afférent bourré de cellules cancéreuses, et un ganglion encore indemne de cancer (3). Les cellules cancé-

(1) Tout le début de ce chapitre n'est que le résumé des idées classiques.

(2) Voir pour toute cette première partie de généralités le livre tout récent de Sampson Handley, *Le cancer du sein et son traitement opératoire*, Paris, Maloine, 1910, paru au cours de la correction de nos épreuves. C'est le développement de sa théorie de la *perméation lymphatique* à laquelle nous faisions allusion plus haut dans une note. Sampson Handley insiste notamment (p. 57) sur le fait qu'on a attaché une importance exagérée à l'envahissement ganglionnaire qui d'après les idées courantes doit constituer une étape *essentielle* dans le processus de dissémination. Une dissémination étendue peut survenir sans aucune invasion cancéreuse permanente des ganglions axillaires. Nous croyons ces cas possibles, mais rarissimes, et encore faudrait-il savoir pourquoi les ganglions n'étaient pas envahis. Nous n'en avons pas rencontré au cours de nos recherches.

(3) Sampson Handley, *loc. cit.*, parle de la *périlymphatic fibrosis*. Pour lui



7. — Grossissement 1/45. Coupe d'un ganglion cancéreux. Mode d'envahissement habituel d'un ganglion
r le cancer. 1,1',1", tissu cancéreux. 2,2', tissu lymphoïde. Les centres clairs persistent, ils sont énormes ;
tout autour d'eux existe une mince couronne sombre de lymphocytes. Le ganglion ne présente pas de
ce de sclérose. Il ne réagit que par son hyperactivité.

reuses peuvent-elles arriver au ganglion en empruntant un capillaire sanguin ? c'est possible, mais ce n'est là qu'un phénomène secondaire en ce sens qu'on observe toujours des cellules néoplasiques dans les capillaires lymphatiques avant d'en voir dans les capillaires sanguins.

Dans certains faits enfin, il se peut que le ganglion ne soit qu'un lieu de passage pour les éléments cancéreux qui le franchissent sans y coloniser et passent dans un ganglion sis en amont (Borst).

L'envahissement se fait par le capillaire lymphatique afférent, tout à fait exceptionnellement par l'efférent. Il y a dans ce cas envahissement rétrograde du ganglion. MM. Regaud et Barjon semblent avoir publié le premier cas de ce mode d'invasion. Il s'agissait dans leur observation d'un adéno-carcinome du sein ; le ganglion tout entier avait gardé sa structure normale. Vers le hile on voyait arriver les cellules cancéreuses par un capillaire efférent. Une seule fois au cours de nos recherches, nous avons pu constater un envahissement rétrograde. Le capillaire efférent était gorgé de cellules cancéreuses, et quelques-unes commençaient à coloniser dans la région hilaire. MM. Regaud et Barjon expliquent ainsi ce mode d'envahissement : « Les voies lymphatiques sont largement anastomosées entre elles, et dans une région

on le sait, le cancer s'étend de proche en proche par « perméation », « les cellules néoplasiques se propagent par les vaisseaux lymphatiques périphériques à peu près dans la même direction que le ferait une injection massive de liquide introduite dans les tissus au moyen d'une seringue..., le bord d'accroissement s'étend comme les ondes de l'eau en une circonférence de plus en plus grande. » Or, dans la zone qui d'après Sampson Handley est comprise entre la tumeur et ce qu'il désigne sous le nom de *bord d'accroissement microscopique* du cancer, les lymphatiques en perméation disparaissent, transformés en cordons fibreux par un processus défensif de sclérose ; la propagation et la perméation d'un cancer est accompagnée d'une destruction concomitante du système lymphatique (Sampson Handley, *Le cancer du sein et son traitement opératoire*, p. 76-100). Voir plus loin l'opinion de Regaud et Barjon sur la disparition de lymphatiques dans la zone d'accroissement des carcinomes.

comme le creux de l'aisselle, par exemple, forment un riche réseau. Supposons un ganglion infecté par voie directe ; il devient à son tour une source néoplasique infectante. Des cellules cancéreuses peuvent s'en échapper et être éliminées par les canaux efférents des ganglions lymphatiques très rapprochés. Il peut se former là une thrombose cancéreuse qui, proliférant sur place, arrive à infecter le ganglion voisin, au niveau de son hile. »

Les cellules épithéliomateuses sont donc apportées au ganglion, en règle générale, par le vaisseau afférent. Elles arrivent dans le sinus sous-capsulaire, se multiplient et pénètrent en coin dans la substance ganglionnaire. Elles envahissent le sinus interfolliculaire, les sinus caverneux, la trame réticulée. Dans le début de l'invasion il peut y avoir une variante ; au lieu de la progression de proche en proche à partir d'un point donné, des cellules cancéreuses ou des groupes de cellules cancéreuses empruntant les voies lymphatiques intra-ganglionnaires se rendent en plusieurs points à la fois, il y a dissémination des éléments infectants. Comme l'a signalé Labbé et comme le signalent d'ailleurs tous les auteurs, le follicule est l'*ultimum moriens*. Il peut apparaître encerclé par le cancer et garder pourtant son activité karyokinétique qui peut être même exaspérée. Plus tard il est détruit à son tour, et à un certain degré d'envahissement quelques amas lymphocytaires rappellent seuls qu'on a affaire à un ganglion néoplasique.

Nous ne ferons que signaler les dégénérescences que peut subir le tissu cancéreux dans le ganglion, elles n'ont rien de spécial.

Nous ne nous étendrons pas non plus sur la similitude histologique de la tumeur primitive et de la métastase ganglionnaire (1). Nous savons même, et Cornil insiste particulièrement sur ce fait, que l'examen anatomo-pathologique du ganglion est

(1) Les recherches que nous avons faites sur ce point sont tout à fait d'accord avec l'opinion classique. Dans la littérature nous n'avons trouvé qu'un fait en apparence contradictoire que nous jugeons inutile de citer.

parfois plus utile que celui de la tumeur primitive pour déterminer la nature du cancer.

L'envahissement cancéreux du ganglion apporte un obstacle au cours de la lymphe, et il peut y avoir un certain degré de dilatation des capillaires lymphatiques afférents (1).

Dans certains cas, le ganglion se laisse envahir *brutalement*, sans présenter aucun phénomène réactionnel, même avant la métastase, c'est-à-dire sans s'hyperplasier, ni avant, ni pendant son envahissement. C'est ce qui arrive dans la mastite carcinomateuse aiguë, où la progression du cancer est si rapide dans tous les tissus du sein et de l'aisselle.

Dans d'autres cas, au contraire, le ganglion présente toute une série de phénomènes réactionnels, d'une efficacité souvent douteuse il est vrai, mais qui n'en existent pas moins.

1° **Hyperplasie.** — Nous avons pu observer fréquemment le fait suivant : à mesure que le cancer se développe dans un ganglion, la substance propre de celui-ci s'hyperplasie et le ganglion augmente de volume, non pas seulement parce qu'en un point peu étendu d'ailleurs, il y a un petit nodule cancéreux, mais à cause de cette hyperplasie fonctionnelle. Un tel ganglion dépasse alors notablement la taille d'un simple ganglion hyperplasié appartenant à l'un des trois types décrits plus haut. Il est bien difficile de dire jusqu'où arrive cette hypertrophie. Il est possible qu'elle dure peu et que les forces vives du ganglion bientôt vaincues permettent un développement rapide du cancer. Que cette hyperplasie se produise ou non, nous savons que les centres germinatifs des ganglions restent actifs jusqu'à la dernière heure,

(1) Rubens-Duval a observé un cas bien intéressant de dilatation des lymphatiques de tout un sein. Il s'agissait d'une tumeur axillaire, développée aux dépens d'une glande mammaire accessoire comprimant sans doute les troncs lymphatiques. Les lymphatiques de tout le sein correspondant étaient dilatés, et on constatait dans ces lymphatiques une injection rétrograde de cellules cancéreuses. Il y avait un certain degré d'œdème dans le derme, et le phénomène clinique de la *peau d'orange* était des plus nets.

et qu'entourés de tissu cancéreux ils gardent encore une grande activité karyokinétique.

2° **Apports lymphoïdes péricapsulaires.** — A diverses périodes de l'envahissement cancéreux, mais surtout, semble-t-il, à des phases encore peu avancées de la métastase, on voit souvent des infiltrats lymphatiques péricapsulaires. Ces infiltrats sont constitués par des lymphocytes et des moyens mononucléaires. Ils siègent sur tout le pourtour de la capsule ou en des points plus limités. Les cellules lymphatiques se placent sur plusieurs rangées avec un certain ordre, ou paraissent former des amas irréguliers d'une certaine importance. Les mailles du tissu conjonctif dans lequel se fait l'infiltrat gardent leurs caractères antérieurs.

A un plus haut stade de différenciation, ce tissu conjonctif peut se transformer en tissu réticulé. On a alors, autour du ganglion, de véritables nappes lymphoïdes sur la génèse desquelles nous reviendrons plus loin. Dans ces nappes diffuses peuvent se former des centres germinatifs avec ou sans centres clairs.

Les lymphocytes et les mononucléaires péricapsulaires ont sans doute une double origine. Ils viennent pour la majeure partie des vaisseaux sanguins par diapédèse ; pour une autre, ils arrivent du ganglion lui-même en traversant sa capsule.

3° **Recul de la capsule.** — C'est un phénomène assez fréquent au cours de l'envahissement ganglionnaire, participant à la fois des deux processus de l'hypertrophie ganglionnaire et de la néoformation lymphoïde. En un point, quelquefois assez étendu, de la périphérie du ganglion, le tissu lymphoïde semble à un faible grossissement faire une hernie. A un fort grossissement, on voit qu'en ce point, la capsule est transformée en tissu réticulé, et qu'au pourtour de ce bourgeon lymphoïde néoformé une capsule grêle il est vrai est en train de se constituer. De chaque côté de ce bourgeon la capsule du ganglion existe soit avec ses caractères normaux, soit plus ou moins infiltrée d'éléments lymphatiques. Souvent au lieu d'observer un recul de la capsule, aussi net que celui que nous venons de décrire, il y a simplement

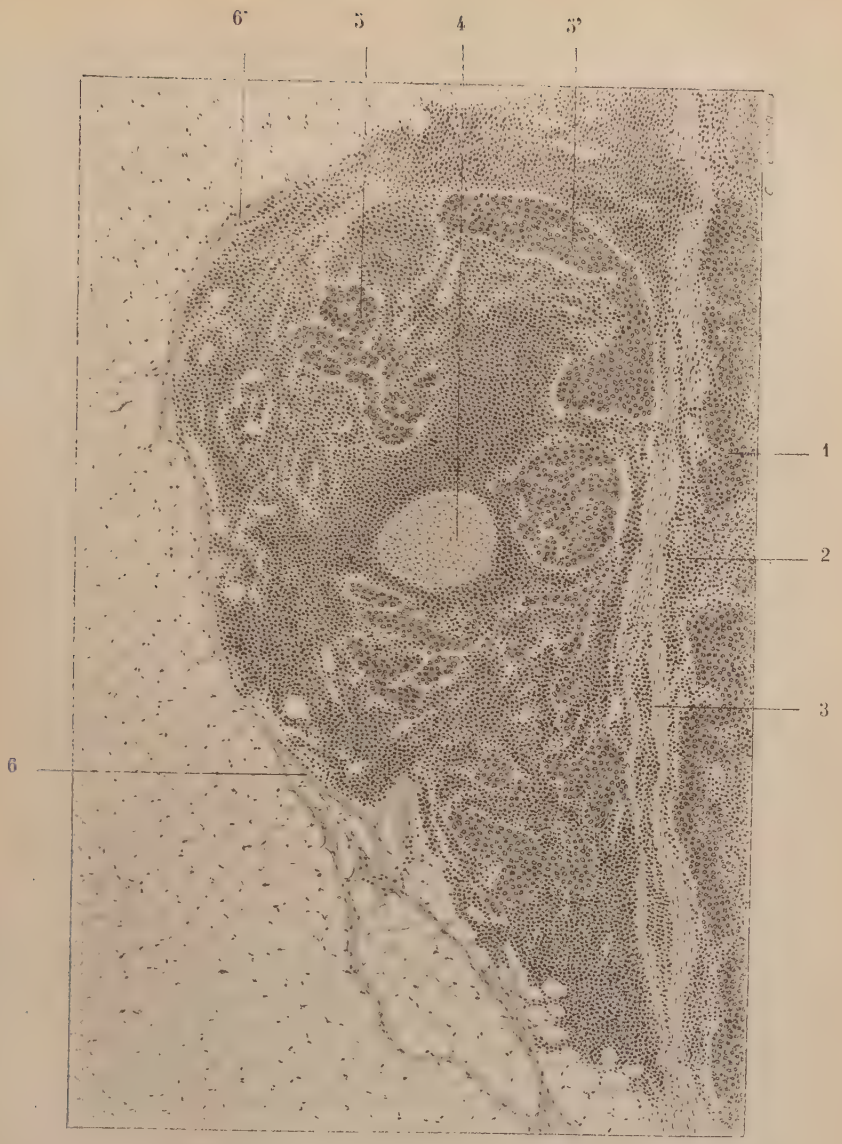


Fig. 8. — Grossissement 1/80. Coupe d'un ganglion cancéreux et du tissu adipeux périganglionnaire. Le tissu néoplasique 1 a envahi le ganglion 2. La capsule 3 est encore nette ; en certains points cependant, elle est infiltrée par des lymphocytes. Dans le tissu adipeux il y a une importante néoformation lymphoïde, présentant un gros centre germinatif clair 4. Cette néoformation est à son tour envahie par le cancer 5,5'. Une capsule 6,6' entoure la néoformation.

une ébauche de ce phénomène. C'est ainsi que la capsule du ganglion peut être formée sur une certaine étendue de faisceaux grêles, peu compacts et peu nombreux, assez lâchement unis entre eux. Dans les interstices se glissent quelques lymphocytes ; il y a une tendance manifeste à la réticulation du tissu conjonctif de la capsule. Quelquefois enfin, on peut voir une nappe lymphoïde ou un infiltrat lymphoïde péricapsulaire séparé du ganglion par une capsule infiltrée, il y a tendance à la fusion entre ces formations extra-ganglionnaires et le tissu ganglionnaire proprement dit, par disparition de la capsule qui se transforme en tissu réticulé.

4° **Sclérose ganglionnaire.** — Nous avons vu qu'il fallait interpréter toute sclérose antérieure à l'envahissement néoplasique comme un reliquat d'inflammations antérieures. Un ganglion scléreux ne saurait guère être envahi par le cancer. Nous avons vu ce qu'il fallait penser de la sclérose précancéreuse de MM. Cornil et Ranvier. Mais, les cellules néoplasiques peuvent, par contre, provoquer une réaction scléreuse défensive de la part du ganglion. C'est ainsi qu'on peut voir l'épaississement plus ou moins considérable de la capsule qui peut aller jusqu'à la formation d'une véritable coque fibreuse. C'est encore une sclérose intra-ganglionnaire plus marquée au centre qu'à la périphérie. Le tissu fibreux néoformé tend à séparer, à dissocier et à étouffer les éléments métastatiques. Une pareille disposition est des plus nettes sur l'une de nos figures. On y voit, en allant du centre vers la périphérie : 1° une zone où les éléments néoplasiques peu nombreux sont écartés par des fibres de tissu conjonctif néoformé ; 2° une zone où les cellules cancéreuses sont agglomérées et pleines de vitalité ; 3° une zone enfin de tissu ganglionnaire non envahi aux centres germinatifs hyperactifs. Cette sclérose intra-ganglionnaire n'est pas due seulement à l'hyperplasie de la trame réticulée. Tous les éléments lympho-conjonctifs du ganglion y participent.

Rôle de défense du ganglion. — C'est une question bien

souvent soulevée déjà, et sur laquelle on est loin d'être d'accord. Pour les uns, le ganglion réagit sous l'influence du cancer, et cette réaction constitue un moyen de défense de l'organisme. Pour les autres, au contraire, il se laisse envahir par le néoplasme sans présenter de signes d'activité défensive vraiment dignes d'être rapportés. C'est l'opinion qui semble prédominer aujourd'hui parmi les auteurs classiques. Après le travail de MM. Soupault et Labbé, plusieurs auteurs revinrent et insistèrent sur l'hyperplasie précancéreuse et sur la réaction défensive qu'elle constitue (1). Coudray (2) dit que « dans l'envahissement du ganglion il y a deux stades. Dans le premier, d'une durée indéterminée, le ganglion est seulement augmenté de volume, et comme les voies lymphatiques qui y aboutissent sont oblitérées par le processus initial, le ganglion peut être considéré comme un organe d'arrêt pendant cette première phase. Mais à cette phase inflammatoire succède l'infection spécifique des ganglions qui deviendront eux-mêmes de nouveaux foyers d'infection. Ces considérations ont une grande importance au point de vue pratique. Elles expliquent comment on peut, dans certains cas, obtenir d'excellents résultats par des interventions, alors qu'il y a des engorgements ganglionnaires évidents. Elles expliquent les faits en apparence paradoxaux dans lesquels des chirurgiens qualifiés ont eu de bonnes statistiques dans le cancer du sein en enlevant les tumeurs et n'extirpant les ganglions que lorsqu'ils semblaient dégénérés. »

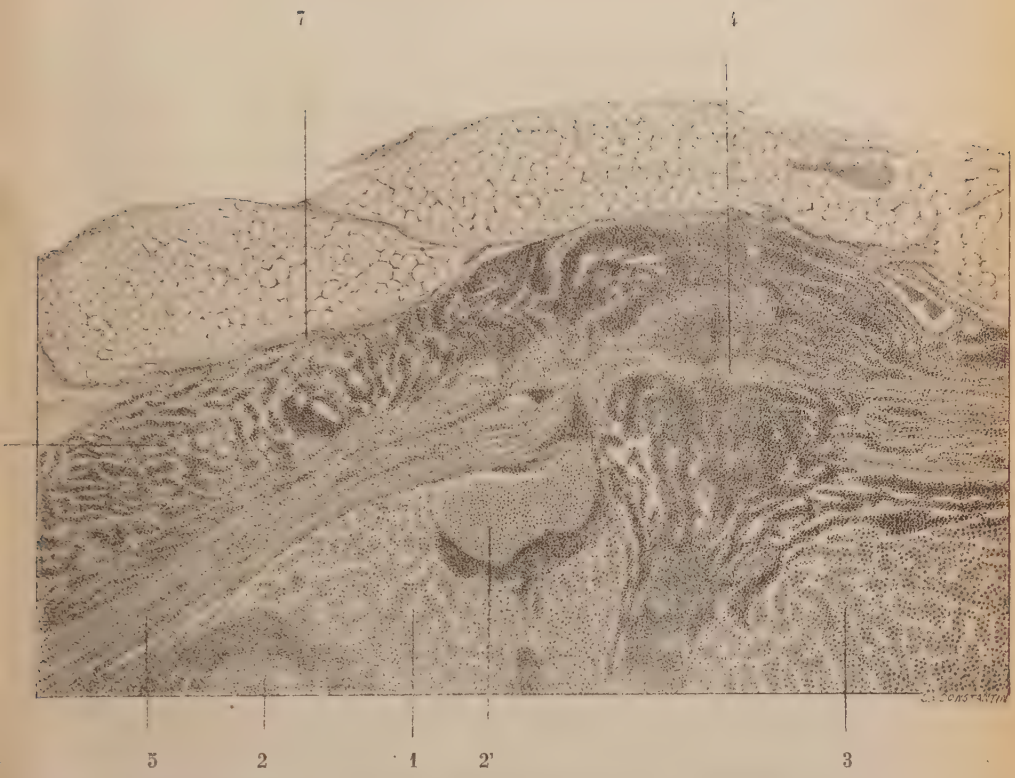
Paul Raymond (3) insiste aussi sur l'adénopathie précancéreuse de Regaud et Barjon, considérée comme réaction de défense. Il semble admettre la phagocytose de la cellule cancéreuse par le leucocyte (4) ; il signale en certain point du ganglion

(1) Courtois-Suffit, *loc. cit.*

(2) Coudray, Du rôle des ganglions lymphatiques dans l'infection cancéreuse. *Rev. des maladies cancéreuses*, 1901, p. 121.

(3) Paul Raymond, De l'ablation des ganglions dans le cancer. *Ibid.*, p. 160.

(4) Cette phagocytose n'est démontrée sûrement à l'heure actuelle que pour les cellules mortes et non pour les cellules cancéreuses vivantes.



9. — Grossissement 1/30. Coupe d'un ganglion cancéreux et d'une portion de tissu adipeux périganglionnaire. est un exemple de recul de la capsule. Le tissu néoplasique 1 a envahi le ganglion ; les centres germinatifs ersistent en 2 et 2' et sont très gros. Le tissu ganglionnaire, outre ces centres, est représenté par une ande assez importante et par quelques minimes traînées comme en 3. Sur une certaine étendue la capsule t transformée en tissu réticulé, il y a formation de tissu lymphoïde là où il n'en existait pas, 4. En d'autres oints, comme en 5, la capsule est épaissie et infiltrée de lymphocytes, il y a tendance à la réticulation ; formations lymphoïdes péricapsulaires ; 7, nouvelle capsule grêle se formant à la périphérie du tissu ymphoïde nouveau.

la formation d'anneaux de sclérose étouffant les cellules cancéreuses : « Cette hypertrophie, cette phagocytose, et cette sclérose répondent à une phase initiale de l'envahissement du ganglion et témoignent d'une défense aussi active que possible... il me paraît aussi que ce n'est pas seulement contre l'élément infectant du cancer que l'hypertrophie du ganglion défend l'organisme, ce doit être aussi contre l'élément toxique. Nous savons que les cellules cancéreuses, comme les cellules les plus normales de l'économie, sécrètent des leucomaïnes, et nous connaissons, d'après Metchnikoff, le rôle du ganglion contre les toxines en général. Il est donc à présumer que l'adénopathie nous défend contre l'intoxication cancéreuse. »

Nous avons déjà cité plus haut, tout au long, l'opinion de MM. Soupault et Labbé, reprise par MM. Courtois-Suffit et l'auteur précédent.

Plus récemment Menetrier, dans son livre sur le cancer, fait allusion, en plusieurs endroits, à la défense locale de l'organisme contre le cancer, d'abord par les réactions conjonctives proprement dites «... Il n'y a pas seulement remaniement du tissu sous l'influence de l'agression ainsi exercée, il y a aussi réaction de ce tissu, et si le stroma du cancer peut être considéré comme le tissu conjonctivo-vasculaire de la région envahie utilisé par le cancer pour le soutien et la nutrition de ses éléments, il représente aussi un effort réactionnel de l'organisme à l'encontre de l'agression néoplasique... la seule action défensive que présentent nettement les tissus conjonctifs est l'hyperplasie fibreuse. » Plus loin Menetrier, parlant des squirrhes, dit : « Certains cancers suscitent ainsi, tout autour d'eux, une production abondante de substance fibreuse, le stroma prend dans la constitution de la tumeur une importance prédominante, les cellules parenchymateuses sont au contraire réduites en minces traînées (1) entre les bandes conjonctives

(1) Cet aspect des cellules parenchymateuses est tout à fait à rapprocher de celui que ces mêmes cellules prennent après la radiothérapie (Cf. Menetrier et Clunet, *Arch. de méd. exp.*, 1908, p. 148). Les cellules cancéreuses

exubérantes, et cela correspond aux formes microscopiques du squirrhe ou cancer dur. Ce sont d'ailleurs des cancers à marche lente. »

Donc le tissu conjonctif, pour Menetrier, réagit,et dans certains cas assez efficacement contre le cancer, mais il n'en est pas de même, d'après cet auteur, pour le ganglion lymphatique. « Les ganglions où s'arrêtent les premières cellules émanées du cancer, constituent-ils comme dans les infections une barrière protectrice, une défense contre l'infection ? Le fait soutenu par plusieurs auteurs ne nous paraît nullement prouvé. Au contraire, cette première métastase constitue une nouvelle tumeur semblable à la première et d'où les cellules cancéreuses qui continuent à se multiplier partiront pour des migrations nouvelles..... » Au début de l'envahissement cancéreux du ganglion, les cellules endothéliales de la région présentent un certain degré d'hyperplasie réactionnelle..... c'est du reste le seul phénomène réactionnel que montre le tissu ganglionnaire envahi par les cellules cancéreuses, car pour tous ses autres éléments il se présente avec toutes les apparences de l'état normal. Dans la légende de la figure 13, nous trouvons ces mots «..... les autres follicules avoisinants présentent un centre clair, indice d'hyperplasie irritative du centre germinatif..... »

Nous croyons que les réactions défensives du ganglion sont plus importantes, sinon toujours efficaces, pour les raisons suivantes :

1° L'envahissement des ganglions par les cellules néoplasiques est, en règle générale, précédé d'une phase d'hypertrophie de ces

après l'irradiation, sont en moindre abondance qu'avant et passent en quelque sorte à l'état de vie ralentie. Leur noyau est ramassé sur lui-même, fortement chromatophile, non pycnotique. Le protoplasma est peu abondant, homogène, très fortement basophile. Le tissu conjonctif est composé de faisceaux volumineux riches en fibres élastiques, parmi lesquels sont disséminées un petit nombre de cellules conjonctives fusiformes ou étoilées dont le noyau clair présente souvent des incisions.

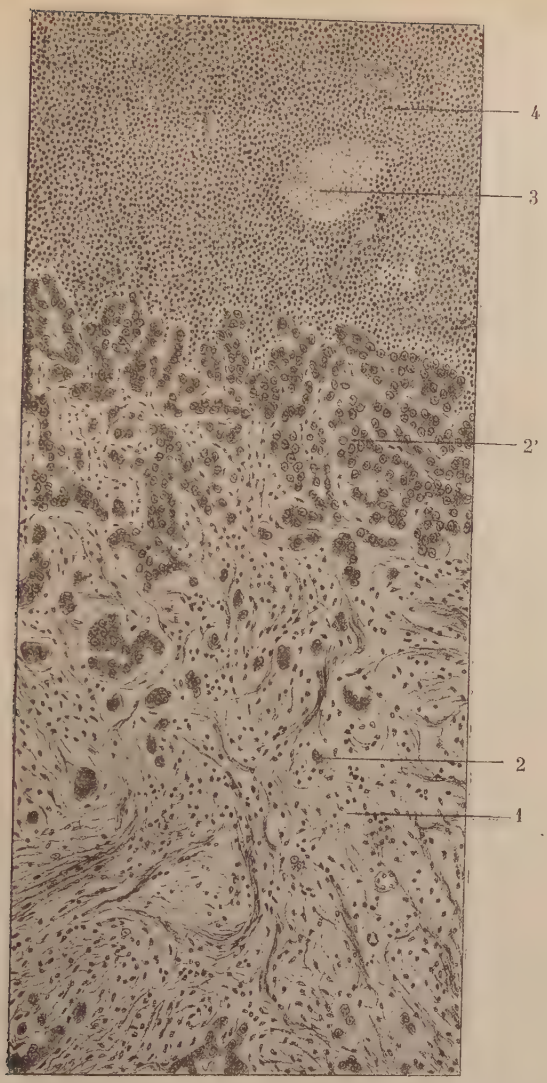


Fig 10. — Grossissement 1/100. — Coupe d'une partie de ganglion envahi par le cancer. On distingue nettement trois zones, une zone inférieure où l'on voit quelques cellules épithéliales dans un tissu de sclérose, une zone moyenne où les éléments néoplasiques ne sont séparés que par quelques minces traînées scléreuses, une zone supérieure de tissu ganglionnaire normal. Tous les éléments lympho-conjonctifs participent à la formation du tissu de sclérose.

1, tissu fibreux néoformé.
2,2', cellules épithéliomateuses.
3, centre germinatif clair.
4, tissu ganglionnaire.

ganglions. Cette hypertrophie des ganglions non envahis par le cancer correspond évidemment à une réaction, comme en témoignent la suractivité des centres germinatifs et la surproduction des cellules lymphatiques. Cet hyperfonctionnement de l'organe lymphopoiétique est très probablement en rapport avec la circulation des substances toxiques élaborées par les cellules cancéreuses de la tumeur initiale, et dont l'existence a été prouvée par les travaux de Mme Girard-Mangin et du professeur Roger. Il correspond même, peut-être, à la destruction de quelques cellules néoplasiques que l'on ne trouve peut-être pas parce qu'elles sont devenues méconnaissables. Mais nous n'insisterons pas là-dessus, c'est une simple hypothèse à l'appui de laquelle nous ne pouvons apporter aucun fait (1).

Ce qui est incontestable, c'est qu'il existe une hypertrophie ganglionnaire ayant tous les caractères, et par suite la signification d'une suractivité réactionnelle ; tenons-nous, en à ce fait indéniable (2).

2° Lorsque les cellules cancéreuses se rencontrent dans un ganglion, il est évident que cette première métastase constitue une nouvelle tumeur, un nouveau foyer d'infection cancéreuse, mais il ne s'ensuit pas de là que le ganglion ne constitue pas, comme dans les infections, une barrière protectrice, une défense de l'or-

(1) Et cependant si dans l'adénopathie correspondant à une écorchure infectée, à une tourniole, on ne peut mettre en évidence je ne dis pas seulement sur les coupes du ganglion, mais encore par les procédés bactériologiques de culture et d'inoculation aucun microbe alors qu'on sait que ces microbes sont parfaitement capables d'arriver jusqu'au ganglion, dira-t-on que si on ne les a pas rencontrés c'est qu'ils ont été détruits ?

(2) Pour Sampson Handley, *Le cancer du sein*, p. 75, les ganglions lymphatiques tout en pouvant devenir un centre d'infection locale mettent longtemps obstacle aux progrès des quelques cellules néoplasiques qui les envahissent. Non seulement ils agissent comme filtres mécaniques, mais il est évident que, pour un certain temps tout au moins, ils exercent une action destructive sur les cellules cancéreuses qui s'y trouvent et qu'ils ne succombent à l'invasion qu'après une résistance prolongée. S. H. ne donne d'ailleurs aucune preuve de ces faits.

ganisme. Prenons deux exemples d'observation banale : si malgré ses gros ganglions du cou, un enfant atteint d'une diphtérie grave succombe, si malgré l'adénopathie du chancre syphilitique on voit apparaître la roséole, dira-t-on que l'hypertrophie ganglionnaire n'avait pas la signification d'un rôle de protection, de défense de l'organisme ? Assurément non, on dira que la défense a été insuffisante et la barrière trop faible, mais on ne niera pas leur réalité.

Dans la métastase cancéreuse du ganglion lymphatique, il en est de même. Autant que nos moyens actuels d'investigation nous permettent de nous renseigner, la barrière ganglionnaire est trop faible pour détruire les cellules néoplasiques qui s'y infiltrent. Mais de ce que la barrière est insuffisante, s'ensuit-il qu'elle est inutile ?

Elle paraît vraiment *de peu d'utilité* dans ces cancers à marche très rapide où l'on trouve tous les ganglions axillaires massivement envahis, transformés en blocs de cancer, où il ne persiste plus que de minimes traces du tissu lymphoïde qui a presque complètement disparu sous la poussée néoplasique. Elle paraît déjà *de quelque importance* dans les ganglions cancéreux qui présentent en outre des masses néoplasiques, une augmentation considérable de leur tissu lymphoïde, manifestement en état de réaction, comme nous l'avons déjà signalé plus haut. Au fur et à mesure que le cancer, par son développement, se substitue au tissu lymphoïde, du tissu lymphoïde nouveau se forme à sa périphérie. La barrière trop faible est incessamment détruite, mais incessamment reformée ; le néoplasme ne cesse de s'accroître, peut-être moins vite. En tous cas il ne cesse pendant longtemps d'être contenu dans le ganglion, et pendant tout ce temps il est possible, il est probable, que la zone de tissu lymphoïde qui englobe la métastase arrête les substances toxiques qui en émanent et soustrait l'organisme à leur action.

Nous avons vu encore une autre preuve de l'activité ganglionnaire dans ce phénomène anatomo-pathologique que nous appe-

lons *recul de la capsule*, et qui est loin d'être rare. Quel que soit le mécanisme invoqué, il est certain que le tissu lymphoïde tend à gagner vers la périphérie, à dépasser la barrière de la capsule, à reformer un ganglion là où il n'en existait pas.

Cette activité est *manifeste* dans les ganglions cancéreux où les cellules épithéliomateuses sont étroitement enserrées entre les travées d'un tissu fibreux abondant. Pendant des années, quelquefois, l'étape ganglionnaire n'est pas franchie. Mais, peut-on objecter, la tumeur ganglionnaire ne fait que reproduire la forme de la tumeur primitive, le stroma comme le veulent quelques auteurs, fait partie intégrante de la tumeur, et la tumeur squirrheuse à évolution lente du sein a donné une métastase squirrheuse à évolution lente, le ganglion n'est pour rien dans la formation du tissu de sclérose. C'est là une opinion bien contestable, car, que la sclérose du ganglion devienne insuffisante, comme l'avait été antérieurement la sclérose de la tumeur primitive, et qu'il se produise une métastase hépatique ou cérébrale, on aura un type de tumeur tout différent avec prolifération massive des éléments épithéliaux et stroma conjonctif réduit au minimum. Et cette dernière métastase massive évolue rapidement et tue en quelques mois le malade qui avait résisté souvent de longues années à la tumeur primitive dont les éléments néoplasiques étaient comprimés et emprisonnés dans une gangue de tissu fibreux. Une observation de MM. Rénon et Tixier (1) nous semble très démonstrative à ce sujet. Nous la citons *in extenso* malgré sa longueur, car nous l'estimons très difficile à résumer.

Obs. — Marie G..., 57 ans, entre le 10 octobre 1905 à la Pitié pour maux de tête assez violents. On est en présence d'une malade dont l'équilibre intellectuel est loin d'être parfait. Elle répond par monosyllabes, manifeste une indifférence profonde pour tout ce qui l'entoure et semble plongée dans un demi-sommeil dont les questions les plus pressantes ne peuvent la tirer.

(1) *Bulletin de la Société méd. des hôp. de Paris*, 13 juillet 1906.

C'est une femme amaigrie, paraissant plus que son âge ; on ne constate chez elle aucune perturbation dans l'état des réflexes (tendineux, cutanés, oculaires) ; on note cependant une très légère parésie du côté gauche. Il semble qu'on soit en présence d'une démente.

On perçoit au niveau du sein droit une tumeur encapsulée, dure, mobile sur les plans superficiels et profonds, absolument régulière et indolore, le volume est celui d'une petite pomme.

Les téguments portent les traces d'une incision de 15 centimètres. Les ganglions de l'aisselle correspondants sont volumineux, très durs, indolores ; ils forment par leur réunion une tumeur du volume d'une mandarine.

Le lendemain, le mari de la malade nous donne quelques renseignements sur les antécédents :

Quatre enfants sont nés vivants ; l'un d'eux mourut à six mois d'une méningite, une fille et un garçon sont actuellement bien portants (vingt-huit et quinze ans), le quatrième succomba à l'âge de dix-huit ans de complications survenues au cours d'un mal de Pott datant de la première enfance.

Il y a vingt-huit ans, après avoir allaité sa fille, elle aurait été opérée pour une tumeur du sein droit ; on lui aurait dit que c'était un kyste.

Quatre ou cinq ans après l'opération, sans pouvoir préciser la date, elle sentit au-dessus de la cicatrice un petit noyau dur qui n'augmenta de volume que très lentement. Ce fut il y a environ dix ans qu'elle s'aperçut de la présence de ganglions axillaires qui se développèrent dans les mêmes conditions que la tumeur du sein.

Il y a quatre ans, elle fut subitement prise d'une attaque de folie, elle sortit de chez elle pour aller se jeter dans la Seine et fut, à la suite de cette tentative de suicide, internée pendant un mois à la Maison-Blanche.

Depuis cette époque, les maux de tête, dont elle avait souffert pendant une vingtaine d'années, allèrent en s'accentuant ; elle n'avait jamais eu sa raison depuis son internement, elle était surtout atteinte du délire de persécution.

Deux mois avant d'entrer dans le service, une hémiplégie gauche succéda à un ictus ; les symptômes s'atténuèrent progressivement, puisqu'on ne constatait qu'un léger degré d'hémiparésie, sans perturbation des réflexes.

Le 11 octobre 1905, une première ponction lombaire fut pratiquée. Le liquide céphalo-rachidien s'écoulait goutte à goutte, sans hypertension (10 centimètres cubes), il est absolument clair et limpide ; lymphocytose nette, mais légère (5 hématies et 4 lymphocytes en moyenne par champ microscopique) ; quantité d'albumine dosable, 75 centigrammes.

Etant donné le peu de renseignements fournis par la ponction lombaire d'une part, les antécédents et la prédominance dans le tableau clinique de la démence, d'autre part, nous pensons qu'il s'agit peut-être d'une forme de paralysie générale ou plus vraisemblablement d'une forme d'aliénation mentale.

Pendant une quinzaine de jours, l'état de la malade demeure stationnaire, puis elle refuse toute alimentation, on a beaucoup de mal à lui faire absorber un litre de lait dans les vingt-quatre heures ; l'amaigrissement s'accuse de plus en plus.

Au commencement du mois de novembre, une légère amélioration se produit, la malade s'alimente de nouveau, lorsque le 3 novembre 1905 l'hémiparésie du côté gauche fait place à une hémiplégie organique complète (face, membre supérieur, membre inférieur).

En présence de cette aggravation subite, nous faisons une seconde ponction lombaire le 4 novembre, nous retirons 20 centimètres cubes de liquide tout à fait clair, les éléments cellulaires sont beaucoup plus rares que dans le liquide de la première ponction (quelques cellules claires, un lymphocyte tous les vingt à vingt cinq champs, quelques globules rouges altérés) ; la même technique a été rigoureusement observée dans les deux cas. Par contre l'acide nitrique décèle une quantité d'albumine bien plus importante que dans le liquide du premier examen (2 gr. par litre).

La malade est dans le coma, des eschares se développent rapidement, on note de l'incontinence des urines et des matières. La température atteint 39 degrés, puis 40 degrés, 40°4 et elle meurt le 5 novembre 1905, sans avoir repris connaissance.

L'autopsie est pratiquée le 7 novembre, trente heures après la mort.

La majeure partie du sein droit est remplacée par une tumeur de la grosseur d'une mandarine, complètement encapsulée et n'adhérant aucunement aux plans sus et sous-jacents. A la coupe, cette tumeur assez dure semble renfermer beaucoup de tissu fibreux et, sur un fond blanc,

tranchent quelques petits points jaunes un peu ramollis. La capsule est assez mince.

Les ganglions axillaires correspondants constituent par leur agglomération une masse inégale du volume d'une orange. L'aspect macroscopique de leur coupe est à peu près semblable à celui de la tumeur du sein, ils paraissent cependant contenir davantage de tissu fibreux.

La glande mammaire gauche est de dimensions très réduites, elle n'est pas altérée, les ganglions correspondants semblent indemnes de tout processus néoplasique.

Cerveau. — Quelques adhérences unissent la dure mère au cortex, il n'y a pas d'œdème à la surface des circonvolutions ; les vaisseaux pie-mériens sont un peu plus congestionnés que de coutume.

Il existe, en pleine substance cérébrale, au niveau de la couche optique du côté droit, une tumeur grosse comme une noix ; elle est rattachée au tissu cérébral par un pédicule vasculaire constitué par trois ou quatre vaisseaux ; sa surface externe est un peu irrégulière, sillonnée de fines arborisations vasculaires ; elle semble dépourvue de membrane d'enveloppe. La section de cette tumeur donne une surface de coupe analogue à celle du néoplasme primitif, la consistance est néanmoins beaucoup plus molle.

Le tissu cérébral qui entoure le noyau néoplasique est manifestement ramolli, on remarque également quelques petits foyers hémorragiques punctiformes.

Moelle. — Rien à signaler, non plus qu'au niveau des différents organes systématiquement explorés.

Examen microscopique des pièces. — *Tumeur du sein.* — On reconnaît dans l'ensemble l'aspect d'un épithélioma squirrheux. Entre les bandes plus ou moins larges de tissu fibreux, on voit la disposition des cellules cancéreuses différer sur la même coupe, selon les endroits examinés : ce sont tantôt des boyaux épithéliaux typiques caractérisant l'épithélioma tubulé, tantôt les cellules sont tassées sans aucun ordre, rappelant la disposition du carcinome atypique. La marche de ce néoplasme semble même assez rapide, puisque beaucoup de cellules, dans les parties de type carcinomateux, présentent des figures de karyokinèse, et qu'elles infiltrent par places le tissu conjonctif. En certains endroits, la capsule commence à être envahie par le processus néoplasique.

Signalons enfin quelques îlots de lymphocytes et de plasmazellen traduisant l'existence d'une réaction inflammatoire

Ganglions. — Ils ont réagi énergiquement contre l'envahissement et la prolifération des cellules cancéreuses ; le tissu conjonctif est, en effet, extrêmement abondant. Les cellules sont inégalement réparties (forme atypique). Çà et là, quelques foyers inflammatoires.

La tumeur cérébrale est beaucoup plus vasculaire que la tumeur primitive ; le processus semble avoir été beaucoup plus rapide. En effet, le nombre de cellules en karyokinèse est très grand, il existe plusieurs îlots de nécrose ; les cellules se sont multipliées en certains points avec une telle rapidité qu'elles ont déterminé des oblitérations vasculaires.

Tissu cérébral entourant la tumeur, et substance corticale prélevée à distance du néoplasme.

Il existe une infiltration leucocytaire diffuse ; ce sont uniquement des mononucléaires ; on remarque en certains endroits des groupements de quatre ou cinq de ces éléments entourant des cellules nerveuses altérées.

Les cellules pyramidales, ainsi que les autres variétés cellulaires, présentent toute une série d'altérations. Au degré le plus léger, correspondent des modifications dans le contour du protoplasma qui est irrégulier, boursouflé par places, aplati en d'autres endroits ; le noyau, prenant les matières colorantes d'une façon diffuse, est rejeté à la périphérie de la cellule. Les altérations atteignent leur maximum d'intensité en certains points dans lesquels la cellule est réduite à une ombre cellulaire, le noyau se distinguant à peine du protoplasma.

Entre ces degrés extrêmes, tous les intermédiaires sont observés sur les différentes préparations.

Les lésions cellulaires sont plus intenses, l'infiltration leucocytaire plus importante au niveau du tissu nerveux directement en contact avec la tumeur qu'aux différents points du cortex prélevés loin du néoplasme.

S'il est très difficile, dans une telle observation, de désigner l'époque du début de la tumeur cérébrale, on est au moins frappé de la longueur de l'évolution de la tumeur mammaire. Il y avait vingt-huit ans que cette malade avait, dit-elle, été opérée d'un kyste du sein. Cinq ans après, au niveau de la cicatrice, était

apparu un petit nodule dur, *et il y a dix ans qu'elle s'était aperçue de la présence des ganglions axillaires ligneux.* Il s'agissait bien d'une tumeur maligne, mais à marche lente, n'amenant qu'en un temps très long la mort de la malade, mais susceptible toutefois de donner lieu à une métastase à évolution très rapide.

Histologiquement le ganglion a très énergiquement réagi contre l'envahissement et la prolifération des cellules cancéreuses, car le tissu conjonctif est extrêmement abondant ; c'est un stroma maximum alors que, dans la tumeur cérébrale, il y a un stroma minimum, et une multiplication très grande et très rapide des cellules cancéreuses.

Ce qui, dans le cas précédent, a eu lieu dans le cerveau se voit aussi, fréquemment, au niveau du foie. Pourquoi cette différence entre la métastase ganglionnaire et la métastase hépatique, par exemple ? C'est que le ganglion est essentiellement formé de cellules conjonctives indifférenciées (réticulum conjonctif) et de cellules lymphatiques. Ces dernières, comme l'a montré Dominici, sont en réalité des cellules jeunes à un stade larvaire de leur évolution, des cellules lympho-conjonctives suivant l'expression du professeur Gaucher. Cellules conjonctives fixes de tissu réticulé et cellules lympho-conjonctives comprises dans ses mailles sont essentiellement aptes, de par leur potentialité évolutive, à se métamorphoser en fibroblastes et à élaborer du tissu de sclérose. Dans le ganglion il y a donc tous les éléments voulus pour l'édification d'une barrière fibreuse, et celle-ci ne peut manquer de se faire si la rapidité de la multiplication des cellules néoplasiques est moindre que celle de l'édification du tissu de sclérose. Dans le foie il en est tout autrement. Le tissu conjonctif est presque réduit à l'endothélium des capillaires sanguins (cellules de Küppfer) et la barrière fibreuse ne peut s'établir que si, parallèlement aux apports de cellules néoplasiques, se font des apports de cellules lymphatiques capables de renforcer la précaire barrière de cellules de Küppfer vite rompue (1). Une preuve in-

(1) Là n'est cependant pas la seule raison de cette différence ; comme ten-

directe d'ailleurs que les ganglions lymphatiques sont *relativement* un mauvais terrain pour le développement du cancer et par suite une barrière *relative*, c'est que la tumeur ganglionnaire n'atteint généralement pas un volume considérable, inférieur habituellement aux métastases hépatiques ou osseuses de date cependant postérieure.

dent à le montrer notamment certaines recherches expérimentales effectuées sur le cancer de la souris, le cancer comprend dans son évolution deux périodes. Dans la première il est une maladie locale qui évolue dans un territoire restreint d'un organisme non encore influencé d'une manière plus ou moins efficace (c'est aussi la période où les divers traitements préconisés contre le cancer donnent leurs meilleurs résultats). Dans la seconde qui correspond à la période de généralisation, certaines des réactions, peut-être humorales, que l'organisme mettait en jeu pour se défendre contre le cancer, cessent de pouvoir se produire : par suite affaiblissement de la santé et la lutte se fait de plus en plus mal. La réaction ganglionnaire est donc plus ou moins importante suivant la malignité propre de la cellule néoplasique qui l'envahit et suivant la période d'intégrité relative ou de déchéance de l'organisme au moment où l'envahissement cancéreux se produit.

CHAPITRE III

TRAVAUX SUR LA NÉOFORMATION GANGLIONNAIRE

§ 1.

Si la question de néoformation ganglionnaire n'a jamais été posée en France, il n'en est pas de même à l'étranger (1). Billroth dit que dans certains cas le tissu conjonctif peut prendre, grâce à l'infiltration et à l'agglomération de cellules jeunes, la structure approximative du ganglion lymphatique. Gussenbaüer émet l'opinion que dans certaines affections, comme dans la tuberculose des ganglions du cou, il peut y avoir des multiplications de ganglions lymphatiques. Mais il faut arriver à Bayer (de Prague), dont le premier travail remonte à 1885, pour trouver la question des néoformations lymphatiques traitée avec quelque ampleur (2). Après Bayer, dont les articles s'échelonnent de 1885 à 1895, nous trouvons quelques mots de Stiles (3), une étude d'Ham-

(1) Je remercie très vivement mon ami Cheyron, externe des hôpitaux, qui a traduit pour moi une foule d'articles allemands, notamment les travaux de Bayer, particulièrement difficiles à bien interpréter en français.

(2) Bayer, Sur la régénération et la néoformation des ganglions lymphatiques, *Prager Zeitschrift f. Heilkunde*, 1885, p. 105 ; — Weitere Beiträge zur Regeneration und Neubildung der Lymphdrusen, *Prager Zeit. f. Heilkunde*, Bd. 7, p. 433 ; — Ueber die Bedeutung des Fellgewebes für den Aufbau der lymphatischen Neubildung, *Prager Zeit. f. Heilkunde*, Bd. 12, 1891 ; — Du nouveau et du vieux sur les ganglions lymphatiques malades, *Archiv f. klinische Chir.*, 1895, vol. 49.

(3) Stiles fait allusion à la néoformation de ganglions lymphatiques au cours des états pathologiques et physiologiques ; il parle de néoformation ganglionnaire durant la grossesse et la lactation (Stiles, *loc. cit.*). Gulland cite Stiles et Bayer ; il admet aussi la néoformation dans certains états physiologiques et pathologiques.

merschlag (1) très peu importante d'ailleurs, les articles de Ritter analysés plus haut (1905-1907), un travail de Meyer sur la régénération expérimentale, datant de 1906 (2).

Les travaux de Bayer sont cités par les auteurs qui se sont occupés depuis de la question des néoformations de ganglions (Ritter et Meyer). Ces travaux ont comme point de départ le fait que dans certains états pathologiques, dans le cancer du sein et au cours de la tuberculose des ganglions du cou par exemple, on trouve un nombre de ganglions plus considérable que celui qui existe normalement dans la région d'après les recherches des anatomistes (3). Cette multiplicité des ganglions lymphatiques éveille aussitôt l'idée d'une néoformation. Tout chirurgien, dit ensuite Bayer, sait qu'après une extirpation étendue de ganglions lymphatiques dans une région donnée, il n'apparaît pas de troubles dans la circulation lymphatique. Pour cette seconde raison, il est encore plausible qu'il y ait néoformation de voies et de ganglions lymphatiques. Dans son premier mémoire, Bayer, pour résoudre

(1) *Wiener med. Wochens.*, 1902. R. Hammerschlag traite de la multiplication des ganglions lymphatiques malades. Il ne parle pas, à vrai dire, de la possibilité de la néoformation ganglionnaire, de toutes pièces, mais de la *division* des ganglions lymphatiques déjà existants. Dans certaines affections, la tuberculose en particulier, dit-il, il se fait une multiplication des ganglions. Lorsqu'on regarde un paquet de ganglions tuberculeux on voit qu'il est gros, bosselé. Il ne s'agit pas là d'ordinaire d'une coalescence de plusieurs ganglions malades, mais ces bosselures indiquent au contraire des bourgeonnements d'un ganglion qui bientôt se sépareront par le mécanisme suivant, du ganglion initial : du hile, en effet, partent bientôt des bandes fibreuses souvent épaisses qui séparent ces bourgeonnements du ganglion. Il y a donc multiplication ganglionnaire par fragmentation du ganglion primitif par des cloisons fibreuses partant du hile. Ce travail repose sur un examen clinique peu détaillé et sur des observations histologiques grossières.

(2) Meyer, Une étude expérimentale sur la néoformation des ganglions lymphatiques et la régénération des vaisseaux lymphatiques chez le chien, *Bulletin of Johns Hopkins hospital*, 1906.

(3) C'est peut-être exact, mais les chiffres cités par Bayer ne sont nullement probants. Dans les traités classiques on trouve que les ganglions axillaires varient comme nombre de 12 à 36.

laquestion, s'adresse à l'expérimentation ; nous reviendrons plus loin sur cette partie expérimentale.

Dans le second mémoire, Bayer étudie surtout ce qui se passe dans la graisse péri-ganglionnaire au cours de certains états pathologiques : 5 cas, tissu adipeux environnant des ganglions néoplasiques, au cours d'un cancer du sein, 3 fois des ganglions cervicaux néoplasiques, 1 fois un ganglion sous-maxillaire dégénéré secondairement à un cancer de la lèvre, 3 fois des ganglions sacrés dégénérés au cours d'un cancer du rectum, 3 fois des ganglions tuberculeux du cou, 1 fois des ganglions tuberculeux de l'aisselle.

Bayer note déjà à l'œil nu, des modifications du tissu adipeux, consistant en une coloration rouge brunâtre de certains lobules adipeux. L'examen microscopique de ces lobules adipeux altérés montre en ces points une infiltration cellulaire (1) et une vascularisation intense. Dans le voisinage d'un ou de plusieurs troncs vasculaires sanguins un peu volumineux, on remarque un groupe de cellules adipeuses fortement infiltrées. Il s'agit, à un plus fort grossissement, non seulement d'une infiltration, mais encore d'une multiplication des noyaux des cellules adipeuses elles-mêmes. Ces multiplications nucléaires sont surtout nombreuses en un point représentant le centre de la nouvelle formation pour devenir très rares vers la périphérie. Vers cette périphérie, les contours des cellules adipeuses sont très nets alors qu'ils sont beaucoup plus flous vers le centre. Il n'y a pas de tissu adénoïde proprement dit ; les prolongements des cellules adipeuses semblent cependant déjà se croiser. Il y a une sorte d'ébauche de réticulum. Sur d'autres points les modifications sont plus sensibles encore, le feutrage central devient plus épais et l'on voit à la périphérie apparaître une véritable capsule due à la transformation des cellules adipeuses. A ce stade on a tout à fait l'impression d'être en présence d'un follicule primitif tel qu'Orth l'a décrit comme la première ébauche d'un ganglion lymphatique. A un stade encore plus

(1) Non précisée par l'auteur. Il s'agit probablement de lymphocytes.

avancé il se produit une différenciation des follicules. Il s'agit bien là d'une formation spéciale et non d'une infiltration inflammatoire pour les raisons suivantes :

1° Ces formations se rencontrent dans le tissu adipeux au voisinage des ganglions malades, comme des formations nettement circonscrites.

2° Ces nodules se rencontrent non seulement dans le tissu adipeux entourant les ganglions au cours de tumeurs ulcérées, alors que l'on pourrait admettre l'hypothèse d'une participation inflammatoire du tissu adipeux, mais aussi dans les cas de tumeurs non ulcérées et dans les cas de récidives néoplasiques ganglionnaires où l'inflammation fait totalement défaut (1).

3° A un examen minutieux de coupes en séries on assiste nettement à la transformation du tissu adipeux en tissu réticulé.

Dans son troisième travail, Bayer va plus loin, et aborde la formation des voies lymphatiques nouvelles dans certains états pathologiques. Lorsque, dit-il, un ganglion devient malade (néoplasique par exemple), il y a une gêne dans la circulation lymphatique, se traduisant par une dilatation des vaisseaux lymphatiques. Les canaux lymphatiques afférents sont en effet considérablement augmentés de volume, il s'ensuit des diapédèses d'éléments lymphatiques, hors des voies normales hyperdilatées. Ces éléments créent dans le tissu conjonctif des fissures qui accompagnent en forme de fentes périvasculaires les vaisseaux sanguins. Ces fentes dans certains cas peuvent présenter un endothélium plus ou moins net (2).

Dans certains cas, le long de ces fentes il se produit, en quelques points, des modifications du tissu adipeux qui aboutiront en définitive à la formation de néo-ganglions. Ceci se produit, comme

(1) L'une des préparations de Bayer provient du tissu adipeux du creux axillaire d'une femme chez qui on avait fait l'évidement total pour récidive ganglionnaire d'un cancer du sein.

(2) Pour Bayer ces fentes finiraient par communiquer avec des vaisseaux lymphatiques préformés.

on l'a vu, par suite de la gêne de la circulation lymphatique ; qu'il s'agisse d'une extirpation, ou bien encore de lésions des ganglions qui suppriment fonctionnellement ces organes (1).

Bayer revient ensuite sur ces modifications du tissu graisseux et les résume dans les propositions suivantes :

1° Le tissu adipeux paraît plus richement irrigué qu'à l'état normal ;

2° La graisse montre des cellules dont les noyaux sont en karyokinèse. Il y a en même temps en ces points des infiltrations lymphocytaires ;

3° Ces modifications se forment autour de vaisseaux sanguins de quelque importance ;

4° Elles aboutiront quelquefois à la formation de véritables follicules et même de ganglions, avec sinus lymphatique et pédicule hilaire parfait.

[C'est en somme la reproduction de ce que Bayer écrit dans son second mémoire, mais il insiste sur la nécessité pour ces formations d'être pour ainsi dire centrées par un vaisseau sanguin (2).]

(1) Zenhder, Ueber Regeneration Neubildung der Lymphdrusen, *Virchow's Archiv*, 1890, vol. CXX, est du même avis que Bayer, à savoir que la néoformation ganglionnaire est due à la stase lymphatique. Ritter voit dans la néoformation ganglionnaire la première réaction de l'organisme à l'invasion du cancer, alors que Bayer voit dans ces néo-ganglions des organes de remplacement.

(2) Rappelons, à côté de cette description de Bayer, le début du développement du ganglion lymphatique d'après Gulland. Comme l'admettent d'ailleurs tous les embryologistes, la formation des ganglions est postérieure à celle des vaisseaux lymphatiques. La première ébauche ganglionnaire est un nodule de tissu conjonctif *dense* très fortement vascularisé et centré par un capillaire. Dans ce nodule apparaissent des leucocytes qui se tassent surtout à la périphérie. Ces éléments sont apportés là par les vaisseaux lymphatiques, mais la majeure partie y est charriée par les vaisseaux sanguins. Les leucocytes écartent les fibres du tissu conjonctif qui se transforme en tissu réticulé. Il y a production sur place de nouveaux éléments lymphatiques, quand l'infiltration première a atteint un certain degré, mais cela n'apparaît jamais chez le fœtus.

Il y a ensuite différenciation des parties diverses du ganglion, nous n'in-

§ 2. — Néoformations pathologiques de vaisseaux lymphatiques.

Dans certaines affections autres que le cancer. — Nous avons très peu de documents sur la question. Nous ne ferons que dire un mot d'un cas douteux relaté par Behre (Thèse de Kiel, 1888). Il s'agissait d'adhérences pleurales, et à travers ces adhérences on voyait de petits vaisseaux bourrés de grains de charbon. Il s'agissait probablement de lymphatiques néoformés, conclut l'auteur.

Talke (1) trouva des tubes endothéliaux qu'il reconnut être des vaisseaux lymphatiques, dans les adhérences formées autour du côlon ascendant, dans un cas d'appendicite, et dans un cas d'adhérences pleurales. Dans un troisième fait, Talke put suivre le trajet des lymphatiques profonds sous-pleuraux, dans les adhérences pleurales. Ces capillaires lymphatiques néoformés rejoignaient les vaisseaux lymphatiques déjà existants et suivaient la direction générale des vaisseaux sanguins. Ils étaient composés de tubes endothéliaux de 6 à 10 μ de diamètre, qui contenaient de la lymphe et de la poussière de charbon. Talke pense que la néoformation lymphatique dérive, comme dans le cas de néoformation de capillaires sanguins, de vaisseaux lymphatiques préexistants. De tels faits sont évidemment intéressants, mais on ne peut rien en conclure encore.

Dans le cancer. — Dans le cancer (du sein en particulier) il n'y aurait pas néoformation de vaisseaux lymphatiques. Regaud et Barjon soutiennent cette opinion (injection au liquide B picro-osmio-argentique de Renaut) : « Quand on cherche les capillaires

sisterons pas sur le mécanisme de cette différenciation.

Pour Stöhr le tissu adénoïde est une variété de tissu conjonctif fibrillaire. La réticulation commence pour l'écartement des fibres conjonctives par les leucocytes. Gulland a lui-même toujours soutenu semblable opinion (Sur le tissu réticulé voir une bonne étude de Mlle A. Drewzevina : *Le tissu lymphoïde des Ichtyopsidés*, Thèse de doctorat ès sciences, Paris, 1905).

(1) *Beitr. z. path. Anat. und allg. Path.*, XXII, 1902.

lymphatiques sur les coupes, on est tenté au premier abord de les croire assez nombreux. C'est l'opinion que nous avions au début de nos recherches sur les carcinomes. Il est en effet naturel de qualifier de vaisseaux lymphatiques certains capillaires de gros calibre, variqueux, mais on ne tarde guère, après avoir examiné plusieurs tumeurs, à trouver que ces vaisseaux à apparence lymphatique se continuent directement avec des vaisseaux d'un caractère tout différent et dont la nature sanguine n'est pas douteuse... Nous concluons : le parenchyme carcinomateux ne contient pas de vaisseaux lymphatiques ou, s'il s'en rencontre, c'est à titre exceptionnel. Voyons maintenant ce qui résulte de l'examen des portions immédiatement voisines des bourgeons cancéreux. Sur presque toutes nos pièces nous avons injecté systématiquement la périphérie des noyaux cancéreux. Or sur nos nombreuses préparations nous n'avons vu que très rarement des vaisseaux lymphatiques vrais s'avancer jusqu'au voisinage des noyaux néoplasiques. Jamais il n'y a de néoformation lymphatique à la périphérie des tumeurs... il y a au contraire régression lymphatique par oblitération des canaux persistants au fur et à mesure que se fait l'envahissement cancéreux (1) . »

Ces auteurs ont étendu leurs recherches aux *sarcomes* et à des cancers autres que ceux du sein et arrivent aux mêmes conclusions. Dans les néoplasies épithéliales bénignes (adénofibrome mammaire, kyste de l'ovaire, myome utérin, lipomes, etc.) il y a persistance des lymphatiques. Nous n'avons fait sur cette question aucune recherche personnelle.

§ 3. — Recherches expérimentales à l'étranger sur la néoformation partielle ou totale de ganglions.

Régénération après excision partielle. — Delius (2) en 1888, et Ribbert (3) en 1889 excisent un fragment de ganglion lympha-

(1) Voir plus haut l'opinion de Sampson Handley.
(2) *Ueber die Regeneration der Lymphdrusen*. Inaug. Dissert., Bonn, 1888.
(3) *Beitrage z. path. Anat. und allg. Path.*, Bd. VI, 1889.

tique cervical ou sous-maxillaire chez des lapins Ils remplacent le fragment par un corps étranger (catgut, fragment d'éponge, etc.). D'après eux il y aurait très rapidement régénération, mais leurs examens histologiques sont trop incomplets et trop peu concluants pour que nous puissions en tenir compte.

Plus récemment, Heuter (1) en 1904 opère sur les ganglions lymphatiques cervicaux du chien. Il en résèque une portion en forme de coin, mais n'interpose aucun corps étranger entre les lèvres de l'incision, ce qui, d'après lui, peut fausser complètement les résultats de l'expérience. Les pièces pour l'examen histologique furent prélevées de 2 à 14 jours après l'opération, uniquement sur des animaux n'ayant présenté aucune suppuration et dont la cicatrisation avait eu lieu très rapidement. Au bout d'un temps variable, il constata à la place du coin ganglionnaire enlevé, du tissu cicatriciel n'ayant nullement l'apparence d'un réticulum lymphatique.

Néoformation après extirpation totale. — Nous trouvons sur la question deux importants mémoires, l'un de Bayer (1er mémoire de cet auteur sur la néoformation des ganglions lymphatiques, 1884) et l'autre de Meyer (1906), déjà signalé. Voici un résumé succinct des quatre expériences rapportées par Bayer dans son mémoire.

1re Expérience. — Chien n° 1, âgé de 1 an 1/2. Le 14 novembre, après incision on découvre dans le creux axillaire droit le ganglion lymphatique qui chez le chien est constamment situé dans l'angle formé par les vaisseaux thoraciques et axillaires. On trouve en ce point un seul ganglion qui est extirpé. Suture de la plaie, réunion rapide de la cicatrice par première intention.

Le 12 décembre, c'est-à-dire environ 1 mois après, tatouage de l'extrémité de la patte droite avec du vermillon.

Le 23 janvier, extirpation chez le même chien du ganglion semblable au premier, mais du côté *gauche*.

Le 23 janvier, cautère à la patte gauche.

(1) *Verh. d. deut. Gesellsch.*, Heft I, 1904.

Le 21 mars, tatouage aux deux pattes avec de l'encre de Chine.

Le 23 mars, le chien est sacrifié.

A gauche, au point précis où l'on préleva le ganglion, existe un petit organe de la grosseur d'un pois, mou à la palpation, avec portion centrale d'un jaune brun et zone périphérique blanchâtre. A droite, il y a deux petits nodules mous, de forme ovalaire, de la grosseur d'un grain de mil, de coloration brunâtre, donnant à première vue, tout à fait l'impression de petits ganglions lymphatiques.

2e Exp. — Chien n° 2, âgé de 6 mois. Le 19 décembre, extirpation du ganglion lymphatique (situé toujours au point d'origine des thoraciques) dans le creux axillaire *droit* ; suture de la plaie et tatouage au vermillon à l'extrémité des pattes droite et gauche.

Le 28 décembre, extirpation du ganglion lymphatique similaire *à gauche* ; cet organe est très fortement coloré par le vermillon. Pas d'autre ganglion au voisinage.

Le 4 avril, l'animal meurt spontanément.

Nulle part on ne trouve de formation pouvant être considérée comme un ganglion, mais il y avait suppuration de la plaie et partout on constatait du tissu fibreux cicatriciel.

3e Exp. — Chien n° 3, âgé de 10 mois. Le 8 avril, extirpation du ganglion lymphatique inter-vasculaire de l'aisselle gauche (on ne trouve qu'un seul ganglion).

Guérison par première intention.

Le 26 avril, c'est-à-dire 18 jours après l'opération, excision de tous les tissus et des vaisseaux du creux axillaire. Macroscopiquement dans l'angle vasculaire on voit une petite masse arrondie, brunâtre, entourée de tissu adipeux jaunâtre et de tissu cicatriciel nacré.

4e Exp. — Chien n° 4, âgé de 6 semaines. Le 26 avril, dans l'angle formé par les vaisseaux axillaires et thoraciques droits se trouvent deux ganglions lymphatiques, l'un assez gros, l'autre plus petit. Ils sont extirpés. Suture. Guérison par première intention, puis tatouage de la patte droite, le 11 juin, avec de l'encre de Chine.

Le 13 juin, l'animal est sacrifié. On voit dans l'angle vasculaire un petit nodule de la grosseur d'un grain de mil, coloré en noir par l'encre de Chine.

Résultats. — Si l'on considère les expériences que nous venons

de résumer, on remarque que déjà au bout de 3 semaines (chien n° 3), on peut saisir à l'œil nu des transformations du tissu adipeux laissé au point même où fut prélevé le ganglion. Il y a en cet endroit une petite masse brunâtre de consistance ferme.

Le microscope révèle en ce point une abondante multiplication des noyaux des cellules adipeuses ainsi qu'une infiltration cellulaire (nature non spécifiée par l'auteur) intense. Quelques cellules adipeuses ont résorbé leur graisse et à sa place on voit un protoplasma granuleux avec 1,2,3 noyaux dont quelques-uns sont en voie de division. Le tissu conjonctif lâche entourant cette portion de tissu adipeux est sillonné de vaisseaux sanguins. Les cellules conjonctives sont plus succulentes, plus riches en noyaux. Il est probable que cet état des cellules adipeuses est un acheminement vers leur transformation en tissu réticulé.

Sur le chien n° 4, 6 semaines après l'extirpation ganglionnaire, on trouve des modifications déjà plus intéressantes du tissu adipeux. Les cellules à la périphérie du nodule ont de gros noyaux pâles et d'épais prolongements protoplasmiques entrecroisés entre eux. Ces cellules donnent l'impression d'un réseau de tissu réticulé embryonnaire. Les cellules du nodule lymphatique néoformé représentent fidèlement les figures données par Flemming des cellules jeunes du tissu conjonctif provenant de la transformation des cellules adipeuses. De plus, le nodule est infiltré de cellules lymphatiques et son tissu réticulé est d'autant plus tassé qu'on se rapproche du centre.

Sur le chien n° 2 on n'a pu découvrir de formations ressemblant plus ou moins à des nodules lymphatiques. Cependant, dans le tissu graisseux entourant la cicatrice on distinguait des points où il y avait des agglomérations circonscrites de vermillon, et le microscope montrait que ces agglomérations se trouvaient au voisinage de vaisseaux sanguins un peu volumineux. Il existait pareilles agglomérations dans certains points du creux axillaire. Mais une telle expérience est fort peu probante, à cause des conditions défectueuses dans lesquelles s'opéra la cicatrisa-

tion, ce qui sans doute ne fut guère favorable à une régénération lymphatique. Dans la cicatrice on ne pouvait guère s'attendre à trouver des néoformations lymphatiques.

Les plus beaux résultats et les plus probants à la fois, sont ceux obtenus chez le chien n° 2. Il y a ici de véritables ganglions néoformés, mais leur structure diffère encore notablement de celle des ganglions complètement développés ; la limite du petit nodule lymphatique est formée de tissu adipeux riche en noyaux présentant des figures de karyokinèse. Ce tissu adipeux déjà modifié, se continue petit à petit avec le réticulum du ganglion. Ce réticulum est des plus nets vers le centre de l'élément, et il y a déjà une sorte de différenciation entre les follicules et les cordons folliculaires. Bayer ne peut donner aucun détail sur l'existence ou la non-existence de vaisseaux lymphatiques. Les masses de vermillon et d'encre de Chine sont régulièrement réparties dans la formation, mais l'encre de Chine y est plus abondante que le vermillon et ceci s'explique de la façon suivante. Le tatouage au vermillon fut le premier en date lors des premiers stades de néoformation probable. Le tatouage à l'encre de Chine fut fait au contraire alors que la néoformation avait déjà acquis une certaine importance. Chez ce même chien, dans le creux axillaire gauche, la néoformation apparaît avec capsule, septa, cordons folliculaires, follicules, réticulum succulent riche en noyaux.

Donc des expériences qui précèdent Bayer tire les conclusions suivantes :

1° Chez le chien, après extirpation de ganglions lymphatiques, il y a une nouvelle formation d'organes lymphatiques que l'on peut voir à certains stades morphologiques.

2° Lorsque pareille néoformation n'existe pas, il y a restitution *ad integrum* de la circulation lymphatique par la communication des voies collatérales.

3° La néoformation a lieu en un espace de temps relativement assez court.

4° Elle est influencée par le cours de la cicatrisation.

5° Le développement de ces néo-ganglions se fait aux dépens du tissu adipeux.

Tel est le résumé aussi succinct mais aussi fidèle que possible de la partie expérimentale du mémoire de Bayer. Ces expériences, on le voit, paraissent très séduisantes et les résultats très importants. Ces résultats, qui ont d'ailleurs précédé ceux des recherches anatomo-pathologiques citées plus haut, sont en somme très concordants avec ce que nous savons déjà se passer, d'après Bayer, dans les cas pathologiques. Un double phénomène préside à la formation du néo-ganglion : 1° les modifications du tissu adipeux qui va se transformer en tissu réticulé ; 2° une infiltration cellulaire (lymphocytaire très probablement). Mais quelle est la valeur de ces expériences ? Les figures qui accompagnent le texte ne sont pas très probantes. D'autre part, dans son mémoire de 1895, Bayer lui-même avoue combien l'expérimentation est entourée de difficultés, combien les causes d'erreur peuvent être grandes.

Nous reviendrons d'ailleurs sur tout cela en faisant la critique des théories de néoformation ganglionnaire.

Les expériences de Meyer portent sur la néoformation des ganglions et des gros troncs lymphatiques.

Ganglions. — Meyer opère des chiens d'âge différent (de 2 mois 1/2 à 4 ans). Dans une première série d'expériences il réséque chez deux animaux les gros ganglions lymphatiques situés à la racine du mésentère près de la colonne vertébrale. Les deux chiens sont sacrifiés l'un 7 jours, l'autre 24 jours après l'opération. Meyer ne constate, ni à la vue, ni au microscope, le moindre nodule pouvant être pris pour un ganglion néoformé. Dans certaines coupes il y a bien de petits ganglions, mais ces minuscules organes sont entourés d'une capsule des plus nettes. Ils ont l'apparence des ganglions en pleine maturité. La graisse circonvoisine ne présente d'autre part aucun phénomène de division cellulaire.

Dans une deuxième série d'expériences, Meyer opère sur le creux poplité de chiens assez jeunes (3 mois à 6 mois). Voici un tableau de ses expériences.

Nos DES CHIENS	AGE DES CHIENS	RÉGION OPÉRÉE		NATURE DE L'OPÉRATION	Temps écoulé entre l'opération et le prélèvement des pièces	MODE DE GUÉRISON
IV	6 mois	creux poplité	droit	Ablation d'un ganglion et d'un tiers de la graisse environnante.	25	par seconde intention
		creux poplité	gauche	Excision de deux ganglions, mais sans graisse.		par première intention
V	3 mois	creux poplité	droit	Ablation d'un ganglion et de la presque totalité de la graisse.	161	par première intention
		creux poplité	gauche	Ablation des deux tiers du ganglion seul : abcès au bout de sept jours.		par première intention
VI	2 mois 1/2	creux poplité	droit	Ablation totale (?) de la graisse et des ganglions.	89	par seconde intention
		creux poplité	gauche	Ablation du ganglion seul : un fragment de la capsule reste.		par première intention
VII	4 mois	creux poplité	droit	Ablation du ganglion seul.	53	par première intention
		creux poplité	gauche	La moitié seulement du ganglion est enlevée : abcès au bout de dix jours.		par première intention
VIII	3 mois 1/2	creux poplité	droit	Ablation du ganglion et de la graisse.	85	par première intention
		creux poplité	gauche	Ablation du ganglion seul.		par première intention

Comme le montre le tableau ci-contre, les expériences de Meyer furent variées : ablation d'un ganglion sans la graisse voisine, ablation d'un ganglion et de toute la graisse du creux poplité, ablation d'une portion de ganglion. Le temps écoulé entre l'opération et la mort des animaux varia de 25 à 161 jours. Avant de sacrifier les animaux ils furent anesthésiés et les lymphatiques du membre inférieur furent injectés à l'encre de Chine. Dans la plupart des cas, les chiens furent ensuite saignés à blanc et on poussa dans l'aorte une injection d'un demi-litre d'une solution de formaline à 1 0/0.

Résultats. — Dans le cas du chien VI (creux poplité gauche), on respecta un fragment de ganglion sous la capsule. Dans les coupes on retrouva cette petite portion ganglionnaire et dans son voisinage aucune formation lymphatique. Non loin de ce fragment il y avait un petit ganglion. Ce petit ganglion, d'environ $3 \times 2\ 1/2$ mm. de diamètre, était entouré d'une capsule très nette de tissu conjonctif et avait l'aspect d'un ganglion en pleine maturité, la graisse circonvoisine ne présentait ni infiltration, ni aucune modification pouvant révéler l'existence de phénomènes actifs de régénération.

Dans un second cas, on trouva également un petit ganglion dont les dimensions étaient d'un millimètre. En se reportant à ses notes antérieures, Meyer trouva notée cliniquement à cette place l'existence d'une petite nodosité dure, en grain de plomb. Ce petit ganglion avait également les caractères d'un ganglion adulte : follicule entouré d'une capsule. Dans la graisse environnante, pas de phénomènes de régénération. A n'en pas douter, dit Meyer, il s'agissait, pour l'un et l'autre de ces ganglions, de ganglions non enlevés. On a, dit-il, déjà signalé chez l'homme l'existence de ganglions lymphatiques microscopiques. Pour savoir s'il en existe chez le chien, Meyer fit des recherches sur la graisse du creux poplité chez huit chiens de 2 à 4 ans. Il y retrouva de 2 à 5 ganglions lymphatiques minuscules.

Donc, conclut Meyer, l'extirpation complète de tous les gan-

glions lymphatiques d'une région est pratiquement impossible. Néanmoins, puisque dans aucun des sept cas d'extirpation ganglionnaire, ou graisseuse et ganglionnaire à la fois, il ne trouva de phénomènes de régénération dans le tissu adipeux ni un signe quelconque de régénération, il se croit autorisé à conclure contre la néoformation de ganglions lymphatiques dans les expériences ci-dessus.

Néoformation de vaisseaux lymphatiques. — Nous ne dirons qu'un mot de ces expériences. Elles consistèrent en la résection et la ligature à la soie de l'un des deux ou des trois gros troncs lymphatiques accompagnant la veine saphène chez le chien. Meyer déclare qu'il n'a jamais trouvé de régénération de ces troncs lymphatiques. C'est peu étonnant après une ligature à la soie ! Les extrémités ligaturées étaient distendues et tout autour des moignons il y avait un infiltrat lymphocytaire intense comme cela se produit autour d'un corps étranger. L'encre de Chine injectée avant la mort de l'animal avait passé dans le bout supérieur par les vaisseaux sous-cutanés anastomotiques.

Les expériences de Meyer semblent donc être entièrement la contre-partie de celles de Bayer. Non seulement tous les ganglions minuscules trouvés par lui étaient des ganglions adultes, mais encore il ne put découvrir aucune modification du tissu adipeux.

Néanmoins cet auteur pense que la néoformation n'est pas impossible dans certains états pathologiques, dans le cancer par exemple, et dans certains états physiologiques, la grossesse en particulier.

§ 4. — Critique du point de départ clinique de ces travaux.

Bayer et la plupart des auteurs étrangers qui admettent la néoformation de ganglions dans certains états pathologiques, notamment au cours du cancer du sein, partent, nous l'avons vu, des

deux faits cliniques suivants : 1° le nombre des ganglions trouvés dans une région donnée au cours d'un cancer est bien supérieur au nombre des ganglions décrits à l'état normal dans cette même région par les anatomistes ; 2° on constate après l'ablation étendue de ganglions lymphatiques fort rarement des troubles de la circulation lymphatique.

La première constatation ne peut guère entrer en ligne de compte. On a signalé en effet à l'état normal dans le creux axillaire de 12 à 36 ganglions (auteurs classiques). Or, les chiffres cités par Bayer qui seul entre dans quelques détails ne sont pas supérieurs à 36. D'autre part, dans le creux de l'aisselle on trouve très fréquemment de petits ganglions complets minuscules sur lesquels MM. Bezançon et Labbé ont déjà insisté et sur lesquels nous reviendrons plus loin. Il semble donc que le nombre des ganglions axillaires soit assez variable et qu'il paraisse plus considérable macroscopiquement si ces ganglions prennent un certain développement.

La seconde constatation ne paraît pas non plus très probante. Certes, l'œdème post-opératoire après un Halsted est relativement rare (nous ne l'avons observé que deux fois au cours de nos recherches), mais pourquoi admettre pour expliquer cette rareté une néoformation ganglionnaire alors que le rétablissement de la circulation par les voies anastomotiques suffit (1).

Y a-t-il d'autres faits cliniques en faveur d'une néoformation ganglionnaire ?

Peut-on invoquer la récidive ganglionnaire après curage de

(1) Beaucoup d'auteurs étrangers voient dans la cause de cet œdème autre chose qu'un trouble de la circulation lymphatique. Ils le considèrent comme dû à une infection atténuée. Il est certain que la pathogénie de ce phénomène est encore obscure dans bien des cas, et que sa rareté relative étant donné le nombre de curages complets de l'aisselle est impressionnante. Sampson Handley explique l'œdème qui survient spontanément au cours du cancer du sein par sa *perilymphatic fibrosis*. C'est très contestable. D'ailleurs l'œdème survient surtout après l'opération et la théorie de Sampson Handley ne peut alors nullement être appliquée.

l'aisselle ? Dans la statistique de Rieffel (1890) (amputation totale du sein avec curage systématique de l'aisselle) nous trouvons 6 0/0 de récidive axillaire seule, 12 0/0 de récidive locale et axillaire contre 45 0/0 de récidive locale, 26 0/0 de récidive viscérale, 13 0/0 de récidive sus et sous-claviculaire (1). Ces chiffres, utiles pour nous donner un aperçu sur la fréquence des récidives ganglionnaires,ne peuvent cependant militer en faveur d'une néoformation ganglionnaire, car ils portent sur des observations où les procédés opératoires du curage ne sont pas décrits. Plus probants seraient les faits de récidive ganglionnaire après un Halsted minutieux.

Notre ami André Martin nous a communiqué une observation intéressante que nous résumons très brièvement :

Il s'agit d'une femme de 56 ans opérée pour la première fois en janvier 1903. Lors de cette première intervention il existait cliniquement un cancer du sein : mamelon rétracté, peau d'orange, tumeur dure, mobilisable sur le grand pectoral. Dans le creux axillaire ganglions mobiles non douloureux,facilement isolables. L'opération est pratiquée suivant le procédé classique (Halsted). Dans le creux axillaire on reconnaît des ganglions qui n'avaient pu être décelés par l'examen clinique. Cette chaîne ganglionnaire remonte haut vers le sommet de l'aisselle et couvre complètement les veines acromio-thoraciques et autres affluents de l'axillaire. L'extirpation de cette chaîne est difficile, on est obligé de mettre une ligature latérale sur la veine. Suites opératoires normales.

Quinze mois après, nodules de la grosseur d'une cerise à la partie inférieure de la cicatrice. Extirpation.

Le 2 juin 1906, c'est-à-dire 2 ans 1/2 après la première intervention, elle revient à l'hôpital avec au niveau de la cicatrice,deux ulcérations grandes comme une pièce de un franc, peu profondes, nettement indurées. Dans le creux axillaire on trouve de nom-

(1) Nous pourrions donner ici d'autres statistiques plus récentes, mais nous n'en voyons pas l'utilité.

breux ganglions bien isolés les uns des autres et nullement adhérents aux parties voisines.

L'opération fut de nouveau pratiquée. Malheureusement on ne fit pas l'examen histologique des ganglions.

Cette observation, tout incomplète qu'elle est puisqu'il manque l'examen histologique, est intéressante et peut faire penser à une néoformation ganglionnaire. Malheureusement, l'extirpation de la chaîne ganglionnaire ayant été très laborieuse il peut bien se faire qu'on ait laissé quelques pelotons adipeux contenant de petits ganglions. Toutes les observations de ce même type seraient capables des mêmes objections.

Donc, les constatations cliniques ne donnent pas la solution du problème de la néoformation ganglionnaire. Pour serrer de près la discussion, il faut recourir à de nombreux examens anatomo pathologiques, et étudier à la fois les tumeurs du sein et la graisse axillaire pour voir si l'on ne trouve pas des ébauches gauglionnaires ou des ganglions en voie de formation.

C'est ce que nous allons faire dans le chapitre suivant, en étudiant les infiltrats de cellules lymphatiques et les néoformations de centres lymphopoiétiques au cours de l'épithélioma du sein. Nous commencerons par étudier ces processus généraux au cours des inflammations chroniques.

CHAPITRE IV

LES INFILTRATS DE CELLULES LYMPHATIQUES ET LES NÉOFORMATIONS DE CENTRES LYMPHOPOIÉTIQUES AU COURS DES PROCESSUS INFLAMMATOIRES ET CANCÉREUX

§ 1.

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches sur ce point, nous devons nous demander tout d'abord ce que l'on décrit à l'état normal comme formations lymphoïdes plus ou moins parfaites en dehors des ganglions lymphatiques (et des follicules clos bien entendu). Ribbert et Renaut décrivent des points lymphatiques, et cela exclusivement dans le derme de certaines muqueuses. Il convient, croyons-nous, d'être peu affirmatif sur leur origine en dehors de processus pathologiques comme nous le verrons plus loin : Voici le passage de l'*Histologie* de Renaut se rapportant à ces productions : «De distance en distance, dit cet auteur, au sein du derme de certaines muqueuses (par exemple celui de la muqueuse pharyngienne, duodénale, au niveau de la double couche des glandes de Brunner ou de la grosse tubérosité de l'estomac de l'homme) on voit apparaître, soit dans l'épaisseur du derme lui-même, soit dans les intervalles des glandes, un nombre considérable de cellules lymphatiques serrées les unes contre les autres. Il en résulte un îlot irrégulier et sans configuration ni limites définies, car sur sa marge, les cellules lymphatiques se mettent à la file dans les espaces interfasciculaires et y deviennent de moins en moins nombreuses au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'amas principal. Sur les préparations préalablement injectées par une masse au carmin ou plus simplement fixées d'abord par le liquide de Müller

ou l'acide osmique et ensuite colorées au picro-carminate d'ammoniaque ou à l'éosine hématoxyline, on voit se distribuer au sein de l'îlot des capillaires sanguins décrivant un réseau de mailles. Si ensuite on chasse les cellules lymphatiques par le pinceau, on dégage un ret de travées d'une finesse extrême, disposées dans tous les sens, à la surface desquelles reposent des cellules endothéliales de dimensions très réduites répondant à celles des travées. Bref, il s'agit d'un îlot de tissu réticulé. Si on examine bien, on voit partir des trajets lymphatiques dépourvus de valvules de la périphérie de chacun de ces îlots. D'autre part, en injectant les lymphatiques de la région par piqûre de la muqueuse à l'aide d'une seringue de Pravaz chargée de bleu de Prusse soluble, on voit un certain nombre d'entre-eux gagner les points lymphatiques, la matière à injection s'y répandre librement d'abord, puis ensuite en ressortir par les lymphatiques efférents. Chaque point réticulé est donc en somme un espace lymphatique cloisonné par une multitude de travées sur lesquelles l'endothélium se poursuit. Ces points lymphatiques occupent en nombre variable le derme de certaines régions de muqueuses (1). »

MM. Bezançon et Labbé ont signalé des formations folliculaires incomplètes, des ganglions erratiques, mais seulement au sein du mésentère chez le chien (2).

Par contre, certains auteurs étrangers décrivent en d'autres points que le derme des muqueuses ou le mésentère des ébau-

(1) Renaut, *Histologie*, t. II.

(2) Chez le fœtus, Labbé aurait pu voir des ébauches ganglionnaires précoces. « Je signale cependant, dit Labbé, deux aspects qui m'ont paru correspondre à des stades précoces. A quelque distance d'un ganglion lymphatique bien développé, au milieu du tissu muqueux, se trouvait un petit organe arrondi, sans limites précises, sans capsule, sans sinus, constitué exclusivement par du tissu réticulé, contenant dans ses mailles des cellules lymphatiques (lymphocytes, leucocytes mononucléaires et cellules éosinophiles). Des capillaires sanguins abondants sillonnaient cette masse cellulaire et l'on ne voyait pas de voie lymphatique afférente. Sur un autre point, j'ai vu une formation identique, mais présentant à ses deux pôles un vaisseau lymphatique. »

ches ganglionnaires, à l'état normal. Gulland (1) décrit dans l'aisselle à l'état normal des ébauches ganglionnaires constituées par un follicule entouré d'un sinus. Zenhder (2) aurait trouvé dans la graisse axillaire des nodules lymphoïdes de structure folliculaire, des bandes de tissu lymphoïde avec ou sans voies lymphatiques et des follicules isolés hors de la capsule du ganglion. Bartel et Stein (3) parlent aussi de formations lymphoïdes dans la graisse axillaire, chez l'adulte, consistant en amas lymphocytaires avec sinus marginal (4).

§ 2

Cornil dans son livre sur les tumeurs du sein (1908) s'exprime en ces termes sur l'infiltration lymphoïde au cours du cancer : « Dans un nombre restreint de ces tumeurs, dit-il, le tissu conjonctif et les amas épithéliaux tubulés ou alvéolaires, possèdent un grand nombre de leucocytes polynucléaires ou mononucléaires. Il s'agit en pareil cas de *tumeurs infectées* bien que non ulcérées, et sans que rien d'apparent puisse faire admettre une infection de source extérieure. Le tissu conjonctif présente une quantité plus ou moins grande de leucocytes qui entourent les vaisseaux et qui passent dans l'intérieur des tubes ou des alvéoles. Ces leucocytes siègent souvent entre les cellules atypiques et la paroi conjonctive, ou passent entre les cellules d'épithélium qu'ils désagrègent. »

Pour Menetrier : « les diapédèses sont rares, elles sont surtout

(1) Gulland, *loc. cit.*

(2) *Virchow's Arch.*, vol. CXX.

(3) *Arch. für Anat. und Phys.*, Hft II und III, 1905.

(4) Ces travaux sont critiquables, car on peut toujours objecter une affection ganglionnaire, une inflammation antérieure n'ayant laissé que ces traces anatomo-pathologiques. L'origine des points de Ribbert et Renaut peut bien aussi relever d'une inflammation ; il faut être très ménager du terme : état normal.

lymphocytaires et limitées au pourtour immédiat des vaisseaux sanguins. »

Regaud et Barjon insistent davantage sur les infiltrations lymphocytaires : « Dans toutes nos tumeurs du sein, disent-ils, nous avons vu une infiltration du stroma conjonctif par des cellules que nous désignerons sous le nom de cellules mésodermiques jeunes pour ne pas préjuger de leur point de départ douteux, tout en leur donnant une appellation qui soit en rapport avec leur origine certaine dans les tissus dérivés du feuillet moyen du blastoderme. Ces cellules ont un noyau généralement homogène, prenant vivement la matière colorante, occupant presque tout le corps cellulaire ; très souvent elles sont accumulées au voisinage des vaisseaux, mais cela est loin d'être constant. Dans toutes nos observations de tumeurs épithéliales malignes,on les rencontre à la périphérie des masses néoplasiques, dans la zone d'accroissement. Elles sont probablement chargées d'entrer en conflit avec l'élément cancéreux, elles paraissent avoir pour but d'édifier le tissu conjonctif qui sera la barrière de l'organisme contre l'envahissement cancéreux. La nature de ces cellules est très obscure. Il est possible qu'elles soient en partie des cellules migratrices sorties des vaisseaux, il est également possible qu'elles dérivent des cellules fixes du tissu conjonctif,peut-être ont-elles cette double origine. Quoi qu'il en soit, nous les distinguerons soigneusement des leucocytes polynucléaires que l'on rencontre en abondance dans les tumeurs ulcérées, au voisinage de l'ulcération Ajoutons qu'il est fréquent, de trouver des cellules mésodermiques jeunes, dont le noyau devient vésiculeux, clair, plus ou moins analogue à celui des cellules cancéreuses typiques, on est tenté de croire à la transformation des cellules mésodermiques en cellules cancéreuses. »

Donc pour Cornil et Menetrier l'infiltration lymphoïde est diffuse et sans grande importance,et pour Cornil,des polynucléaires se joignent aux mononucléaires, même en cas de tumeur non infectée. Plus importante pour les deux auteurs lyonnais est cette

infiltration qui se rencontre surtout dans la zone d'accroissement de la tumeur et a sans doute pour but de créer une barrière contre l'invasion. Il ne nous paraît pas douteux que les cellules mésodermiques jeunes décrites par Regaud et Barjon, ne soient autres que les mononucléaires, et que les cellules mésodermiques à noyau vésiculeux ne soient très probablement autres que les cellules germinatives de Flemming. Regaud et Barjon ne signalent pas la systématisation de cette infiltration.

§ 3.

Les infiltrats de cellules lymphatiques, connus depuis longtemps sous les noms d'infiltrats cellulaires, infiltrats de petites cellules rondes, de cellules embryonnaires (voire même le terme bien impropre de multiplication des noyaux), sont de constatation banale au cours des processus inflammatoires chroniques. La néoformation de centres lymphopoiétiques au sein de ces infiltrats, bien qu'assez fréquente, est, au contraire une notion que nous n'avons trouvé exposée nulle part.

Dans sa thèse Rubens-Duval a signalé le fait. Nous nous proposons de l'étudier ici (1).

(1) Dominici avait été amené à considérer comme théoriquement possible et même probable la néoformation de centres lymphopoiétiques au cours des processus inflammatoires et avait fait part de son hypothèse à Rubens-Duval. Quelque temps après, celui-ci examinant une coupe d'une lésion syphilitique tertiaire de la peau, rencontra dans l'hypoderme, plongé dans une nappe de tissu lymphoïde, un volumineux centre germinatif clair, conformé comme le sont ceux des follicules des ganglions lymphatiques en réaction inflammatoire. Dès lors, le bien-fondé de l'hypothèse de Dominici était établi.

Encouragé par cette première constatation, Rubens-Duval rechercha systématiquement des centres lymphopoiétiques sur des coupes de processus inflammatoires de toutes sortes et eut bientôt rassemblé un assez grand nombre de cas de néoformations de centres germinatifs dans les territoires enflammés. C'est en utilisant en partie les préparations et les notes qu'il nous a fournies que nous avons rédigé ce chapitre.

Il y a lieu de distinguer les simples *infiltrats de cellules lymphatiques*, les *nappes de tissu lymphoïde* et les *néoformations de centres lymphopoiétiques*, bien que, en réalité, ils ne soient que les principaux degrés d'un même processus et qu'ils soient insensiblement reliés les uns aux autres.

Ces différents degrés ne correspondent pas seulement à une variation quantitative de la réaction lymphatique, mais à un perfectionnement du processus suivant lequel elle s'accomplit.

Les cellules lymphatiques (surtout lymphocytes et moyens mononucléaires), appelées par leur chimiotaxisme positif dans la région chroniquement enflammée, y arrivent en tant que cellules conjonctives indifférenciées capables de s'adapter aux rôles fonctionnels les plus variés. Ces cellules qui méritent de ce fait le nom de cellules lympho-conjonctives (Gaucher), arrivées dans le foyer inflammatoire évoluent suivant les incitations fonctionnelles auxquelles elles se trouvent soumises, en prenant les caractères morphologiques correspondant à leurs adaptations fonctionnelles. Elles cessent souvent d'être reconnaissables en tant qu'éléments lymphatiques et nous n'avons pas à poursuivre ici l'étude de leurs transformations.

Mais il y a, en règle générale, plus de cellules lympho-conjonctives appelées vers le territoire enflammé qu'il n'y en a d'utilisées pour la défense de ce territoire. Les mononucléaires inemployés, ou plutôt en disponibilité, se cantonnent à son pourtour où ils restent accumulés en tant que cellules de réserve (1). Ce sont là les *infiltrats de cellules lymphatiques* proprement dits.

Les mononucléaires, qui constituent ces infiltrats, proviennent des organes lymphoïdes, ganglions lymphatiques, rate, plaques de Peyer, etc. . . Ils prennent donc naissance dans des organes

(1) Comme le dit Sabouraud : « Toute lésion pathologique parasitaire est un mélange d'offense et de défense, d'action et de réaction ; toute lésion microbienne, en un mot, n'est qu'un tableau de bataille. » Et ceci est vrai non seulement de toute lésion microbienne, mais de toute inflammation.

souvent fort éloignés du foyer inflammatoire où ils sont appelés, et ils n'y parviennent que par un chemin détourné en empruntant d'abord la circulation lymphatique puis le système circulatoire sanguin.

Les infiltrats simples consistent en la migration de cellules lymphatiques, qui, issues par diapédèse des capillaires sanguins, s'insinuent dans les mailles et les interstices du tissu conjonctif et y restent emmagasinées. L'infiltration se fait donc primitivement autour des vaisseaux et forme des manchons péri-vasculaires. La tunique externe des vaisseaux, le périthélium d'Eberth, est constitué par du tissu conjonctif lâche, formé de grandes cellules conjonctives fixes anastomosées en un réticulum. L'infiltration de cellules lymphatiques dans ce tissu conjonctif déjà réticulé, donne donc lieu d'emblée à un tissu identique au tissu lymphoïde.

Lorsque les cellules lymphatiques émigrent au delà des vaisseaux, elles s'insinuent d'abord dans les mailles préexistantes du tissu conjonctif de la région. Par suite, les interstices du tissu conjonctif sont agrandis, mais celui-ci garde ses caractères antérieurement acquis : tissu conjonctif fibreux adulte normal, ou tissu de sclérose pathologique. Les faisceaux conjonctifs sont alors simplement écartés par les cellules qui s'insinuent entre eux et ne présentent de ce fait aucune modification dans leur texture ni dans leur ordination générale. Dans ce dernier cas, on ne peut parler de tissu lymphoïde comme pour les manchons périvasculaires, et il est bien évident qu'à leur état le plus simple, les amas lymphocytaires ne sont à proprement parler que de simples infiltrations de cellules lymphatiques répandues sans ordre dans les mailles d'un tissu conjonctif qui reste, à peu de chose près, ce qu'il était antérieurement, et qu'ils ne sont que cela seulement.

L'*infiltrat lymphatique* est donc caractérisé par un essaimage de lymphocytes et de moyens mononucléaires dans les mailles d'un tissu conjonctif qui conserve sensiblement les caractères antérieurement acquis.

Les *nappes lymphoïdes* diffèrent des simples infiltrats non seulement par l'apport plus important (1) de cellules lymphatiques, mais surtout par les modifications corrélatives du tissu conjonctif qui se trouve remanié suivant le type réticulé ! Il en résulte la constitution d'un véritable tissu lymphoïde : stroma formé de tissu conjonctif réticulé, mailles occupées par des cellules lymphatiques.

Cette réticulation du tissu conjonctif, bien connue depuis les travaux de Dominici, procède suivant un mode un peu différent suivant la variété du tissu conjonctif qui est le siège de l'infiltration des cellules lymphatiques. Nous la décrirons seulement en ce qui concerne le tissu adipeux et le tissu conjonctif fibreux.

Lorsque les cellules lymphatiques se répandent dans le tissu graisseux, elles écartent tout d'abord les cellules adipeuses les unes des autres et remplissent leurs interstices. Ce n'est encore qu'un simple infiltrat. Mais bientôt, en raison de la massivité de l'immigration leucocytaire, ces interstices ne sont plus suffisants et les nouvelles cellules importées ne peuvent trouver place que si les cellules adipeuses elles-mêmes viennent à disparaître. C'est ce qui se produit. Les cellules adipeuses qui, ainsi que l'a montré Dominici, constituent en réalité un syncitium adipeux, résorbent la graisse qu'elles avaient élaborée et, faisant retour à un état indifférencié, se transforment en un syncitium de cellules conjonctives fixes anastomotiques à protoplasma membraneux. Les cellules conjonctives fixes mêlées au tissu adipeux étaient pourvues de minces fibres conjonctives formant la charpente en collagène de

(1) Ce tissu lymphoïde de néoformation peut atteindre quelquefois un développement considérable. C'est ainsi que dans la tuberculose verruqueuse le tissu lymphoïde occupe la majeure partie de l'étendue des lésions, et ce n'est qu'erratiques çà et là que l'on rencontre dans cette nappe lymphoïde diffuse les follicules tuberculeux formés de cellules géantes et de cellules épithélioïdes qui permettent de reconnaître la nature de l'affection. Parfois enfin (certaines tuberculoses, certaines syphilis) le développement du tissu lymphoïde est tel que l'on peut se demander si l'on n'a pas affaire à un lymphadénome.

ce tissu ; les nouvelles cellules conjonctives fixes nées de la métamorphose de cellules adipeuses élaborent à leur tour de fines fibres conjonctives et la charpente en collagène se complète. Les cellules conjonctives échangent à intervalles assez réguliers des anastomoses, ces anastomoses sont soutenues par des fibrilles conjonctives qui s'y différencient et finalement un véritable tissu réticulé se constitue, emprisonnant dans ses mailles étroites les cellules lymphatiques immigrées. Il ne s'agit plus désormais d'un simple infiltrat de cellules lymphatiques, mais d'une nappe de tissu lymphoïde vrai néoformé.

La transformation du tissu adipeux en tissu réticulé se fait généralement lentement, progressivement, cellule adipeuse par cellule adipeuse. Les avancées des cellules lymphatiques se font entre des cellules adipeuses qui ont conservé leurs caractères habituels et paraissent demeurer indifférentes aux remaniements qui s'opèrent autour d'elles. Des cellules adipeuses se rencontrent même, çà et là, intactes, isolées ou par petits groupes, au sein même des nappes de tissu lymphoïde. Il est difficile de saisir, du moins dans les processus chroniques, qui sont uniquement ceux que nous envisageons actuellement, les étapes de la transformation de la cellule adipeuse en cellule fixe anastomotique du tissu réticulé. Cette mutation, lente à débuter, doit s'effectuer très rapidement aussitôt commencée. C'est ainsi que, pas à pas, pour ainsi dire par à-coups successifs, le tissu adipeux recule sous la poussée de l'immigration des cellules lymphatiques, ne laissant à sa place que le tissu lymphoïde, résultat de cette immigration et de sa transformation en tissu réticulé (1).

La transformation du tissu conjonctif fibreux en tissu réticulé se fait suivant le même processus, mais les différents stades de la

(1) Il en est sensiblement de même dans la moelle osseuse en réaction myéloïde active. On voit bien que la graisse disparaît au prorata de l'extension du tissu myéloïde, mais il est difficile de saisir comment. Entre les avancées les plus actives du tissu myéloïde, les cellules adipeuses gardent leurs caractères de cellules au repos.

transformation sont plus aisés à saisir. Souvent, en effet, l'irritation des fibroblastes est manifeste. Leur noyau et leur protoplasme devenu basophile et plus apparent sont hypertrophiés. Le protoplasme résorbe en partie le collagène, il insinue ses expansions dans l'épaisseur de ses faisceaux, les clive et les décompose en faisceaux plus grêles. Les noyaux se multiplient et pénètrent dans les expansions protoplasmiques. Les cellules lymphatiques glissent le long d'elles, et à leur faveur agrandissent les fentes du clivage qui deviennent des mailles qui limitent les faisceaux conjonctifs dissociés. Ainsi, peu à peu, à un tissu fibreux dense et compact formé surtout de faisceaux conjonctifs et ne contenant que de rares fibroblastes, se substitue un tissu réticulé constitué principalement de cellules anastomosées entre elles,et qui ne possèdent plus en fait de faisceaux conjonctifs que les fibres minces et onduleuses nécessaires à leur soutènement. Chaque maille de ce tissu réticulé renferme une ou plusieurs cellules lymphatiques immigrées. Du tissu lymphoïde vrai se trouve constitué.

C'est là un perfectionnement de la réserve défensive de l'organisme, en effet les cellules lymphatiques se trouvent désormais placées dans un tissu réticulé qui correspond aux conditions optima de leur emmagasinement et de leur fonctionnement. Les mailles très perméables leur permettent une issue plus facile vers le centre du foyer inflammatoire si elles viennent à y être secondairement appelées ; exactement proportionnées d'autre part aux dimensions des éléments qu'elles renferment,elles constituent avec ceux-ci un filtre très régulier, et à structure très fine. Il en résulte que les substances pathogènes qui étaient arrêtées antérieurement dans les ganglions lymphatiques seulement, où elles ne parvenaient qu'en partie, en empruntant la canalisation préétablie des voies lymphatiques,et après un trajet plus ou moins long, tandis que l'autre partie, échappant au drainage lymphatique, intoxiquait l'organisme, se trouvent nécessairement filtrées, modifiées, rendues inoffensives peut-être dans la zone périphérique du foyer inflammatoire. La tâche du ganglion lymphatique,

éloigné, se trouve donc diminuée, mais surtout l'inflammation se trouve immédiatement circonscrite par le tissu lymphoïde néoformé et le processus pathogène perd de son rayon d'action au fur et à mesure que la défense locale devient plus complète et plus efficace.

Que les groupements de cellules lymphatiques ne consistent qu'en un simple infiltrat de cellules lymphatiques qui se sont glissées dans les interstices d'un tissu conjonctif non remanié, ou qu'ils réalisent de véritables nappes de tissu lymphoïde résultant de la réticulation du stroma conjonctif par la poussée des cellules lymphatiques, il ne s'agit dans ce cas que de l'accumulation pure et simple d'éléments lymphatiques issus des voies circulatoires et emmagasinés à la périphérie des foyers inflammatoires comme cellules de réserve.

Ce sont en effet des cellules de réserve, et ils ne sont que cela seulement, car ils présentent tous les caractères des cellules indifférenciées au stade de repos. Leur inactivité reproductrice est en effet accusée par l'absence de toute karyokinèse et de toute division directe. Leur inactivité fonctionnelle est caractérisée d'autre part par les caractères de leur protoplasme. Celui-ci, en effet, très peu abondant, est clair et transparent et à peu près uniquement formé d'hyaloplasme (1).

Ces éléments sont issus des vaisseaux sanguins. Une preuve en est qu'ils constituent tout d'abord des manchons périvasculaires avant de s'infiltrer plus loin dans les espaces conjonctifs, et cette topographie périvasculaire domine leur répartition et

(1) Ceci s'applique rigoureusement aux infiltrats de cellules lymphatiques et aux nappes de tissu lymphoïde qui ne renferment en fait de cellules lymphatiques que des lymphocytes et des moyens mononucléaires. Les plasmomes (Unna) qui sont tout à fait comparables à ces formations lymphatiques et qui en dérivent, en diffèrent en ce que les plasmazellen sont susceptibles de se multiplier par karyokinèse et en ce que leur protoplasme est abondant et fortement basophile. Les plasmazellen sont une forme de réaction spéciale des cellules lymphatiques. Elles ne sont donc pas seulement des éléments de réserve, mais jouent un rôle actif.

accuse leur origine diapédétique, à travers la paroi des vaisseaux qu'ils entourent. Ils ne peuvent d'ailleurs avoir d'autre origine que l'immigration des mononucléaires du sang circulant puisque l'on ne constate dans les infiltrats lymphatiques et les nappes lymphoïdes proprement dites, ni centres lymphopoiétiques, ni cellules germinatives capables de leur donner naissance. Tout au plus quelques-uns de ces mononucléaires peuvent-ils résulter du morcellement de plasmodes indifférenciés provenant de la régression de cellules conjonctives telles que fibroblastes ou vésicules adipeuses.

Exception faite pour ces quelques mononucléaires qui ont une origine locale, tous les autres mononucléaires, c'est-à-dire de beaucoup le plus grand nombre, proviennent des mononucléaires du sang circulant. C'est-à-dire qu'ils ont fait un long trajet pour arriver à leurs cantonnements de cellules de réserve. Issus des organes lymphoïdes : ganglions lymphatiques, rate, plaques de Peyer, etc... ils ont donc dû parcourir les vaisseaux efférents de l'organe lymphoïde dont ils proviennent, emprunter la circulation lymphatique (sauf pour le cas de la rate) avant d'être déversés dans le sang, qui, en définitive, les a charriés jusqu'au territoire enflammé où leur présence était sollicitée par les besoins de la défense de l'organisme.

Dans ce parcours long et compliqué, nul doute que beaucoup de mononucléaires dont l'exode hors des organes lymphoïdes avait pourtant été déterminé par les irritations parties du territoire enflammé, ont été détournés en route de leur destination première, et que l'importance numérique des contingents cellulaires qui se rendent au champ de bataille est faible par rapport à la mobilisation qui avait été faite dans les centres d'origine.

Le transport des mononucléaires par les voies circulatoires, de leurs centres d'origine jusqu'au territoire enflammé, constitue donc pour l'organisme une opération d'assez longue durée, compliquée et d'un rendement médiocre. Aussi, pour peu que l'inflammation se prolonge, à cette mobilisation improvisée,

dispendieuse et un peu incertaine dans ses résultats, l'organisme surajoutera une pépinière de recrues cellulaires qui, instituées à la périphérie même du théâtre des opérations, pourront le cas échéant, être utilisées d'une manière presque immédiate et en totalité et qui fourniront par la simple mise en jeu d'une activité quasi-normale, sans grand effort ni déperdition de forces, les unités requises pour remplacer au jour le jour, au fur et à mesure des besoins, les unités qui ont succombé dans la lutte contre les agents pathogènes.

Ces pépinières ce sont les *centres lymphopoiétiques* qui se constituent au sein des nappes lymphoïdes et en font de véritables organes lymphatiques complets, annexés au territoire enflammé et y déversant directement leurs élaborations cellulaires.

Les centres lymphopoiétiques sont identiques aux centres germinatifs des ganglions lymphatiques. Ils sont entourés d'une zone de tissu lymphoïde. L'ensemble constitué par un centre lymphopoiétique entouré par sa zone de tissu lymphoïde s'identifie donc à une masse folliculaire d'un ganglion lymphatique ou plutôt à un follicule clos, tel que ceux que l'on observe dans l'appendice vermiculaire, par exemple.

Dire que ces centres lymphopoiétiques sont identiques aux centres germinatifs des ganglions lymphatiques, c'est dire qu'ils possèdent, lorsqu'ils atteignent leur complet développement, toutes les parties constituantes qui caractérisent ces centres germinatifs. Ils en ont le plasmode indifférencié ou le syncitium à protoplasme plus ou moins abondant semé de noyaux pâles ou foncés suivant le stade de la formation du syncitium. Dans les mailles du syncitium se trouvent des macrophages de Metchnikoff libres, et des cellules germinatives de Flemming. A ce syncitium se raccorde un vaisseau capillaire à parois embryonnaires dont le plasmode endothélial fusionne avec le plasmode indifférencié du centre germinatif.

Ces centres lymphopoiétiques sont de constatation fréquente dans les inflammations. Dans sa thèse, Rubens-Duval énumère

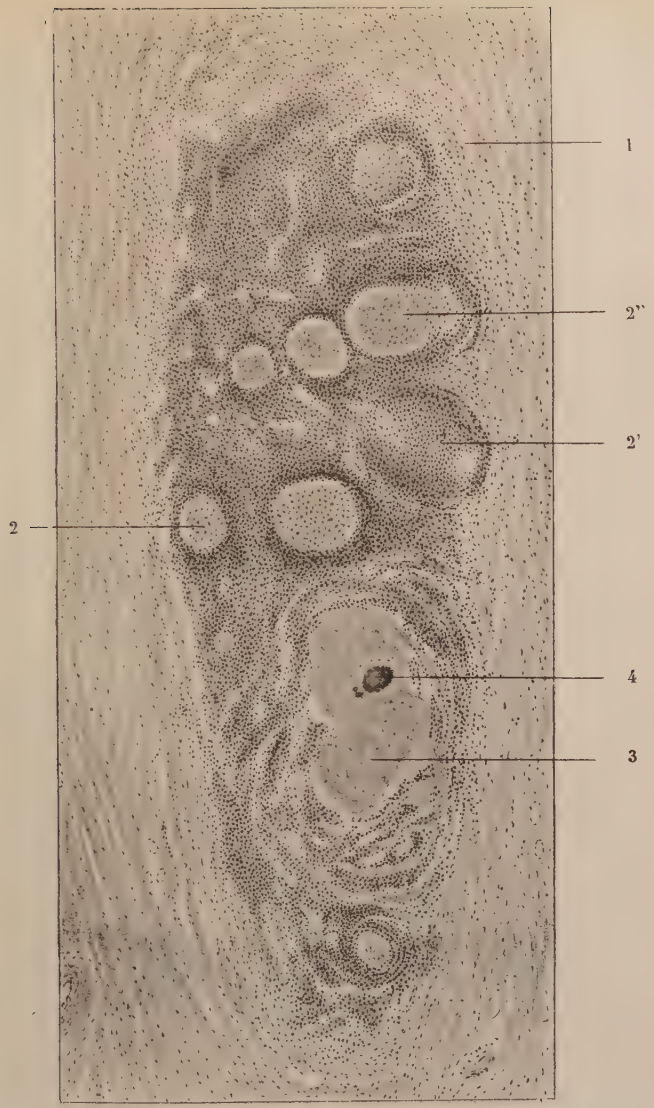


Fig. 11. — Préparation de Rubens-Duval (Grossissement 1/50).

Tissu scléreux au voisinage d'un ganglion tuberculeux du cou. Cette préparation est décrite dans la thèse de Rubens-Duval, p. 192. Ce tissu inflammatoire 1 présente en plusieurs points des nappes lymphoïdes avec centres germinatifs. L'une d'elles est représentée ici. Elle est bourrée de follicules à centres clairs 2,2',2''. On voit en 3 une masse de tissu tuberculeux en partie caséifié et en 4 une cellule géante.

les principales inflammations dans lesquelles il les a rencontrés : au cours de la tuberculose, de la syphilis tertiaire, et de la réaction inflammatoire causée dans un cas par un cysticerque.

On peut dire qu'on les trouve dans la plupart des processus inflammatoires chroniques. Ils peuvent s'y rencontrer en plus ou moins grand nombre. Dans un cas de pyélonéphrite sporotrichosique, Rubens-Duval a pu en compter 15 d'assez volumineux pour être visibles à l'œil nu, sur une seule coupe colorée, et cela sur une surface de 1 cent. 1/2 carré environ.

Les centres lymphopoiétiques sont donc d'une constatation assez fréquente au cours des processus inflammatoires chroniques. Comment se constituent-ils ?

Ils peuvent apparaître dans une nappe lymphoïde de la même façon que, dans un chapitre précédent, nous en avons vu se constituer dans le tissu lymphoïde des cordons folliculaires des ganglions lymphatiques en suractivité fonctionnelle, c'est-à-dire qu'au sein de ce tissu lymphoïde quelques cellules anastomotiques du stroma réticulé fusionnent plus largement entre elles de manière à constituer un plasmode indifférencié. Autour de ce plasmode, les cellules lymphatiques évoluent en cellules germinatives de Flemming, et un centre lymphopoiétique se trouve ébauché qui va pouvoir se développer.

Plus souvent peut-être, à ce qu'il nous a semblé, les centres lymphopoiétiques se forment aux dépens d'un vaisseau sanguin.

La pointe d'accroissement d'un capillaire sanguin constitue un plasmode. Ce plasmode grandit et s'étale. Au lieu de se creuser d'une lumière pour continuer le capillaire sanguin, il reste plein ou se fenêtre. Un plasmode indifférencié ou un syncitium réticulé se trouve ainsi constitué. Dans les mailles du réticulum émigrent des mononucléaires issus par diapédèse du capillaire sanguin. Ils évoluent les uns en grands macrophages libres, les autres en cellules germinatives de Flemming. Dès lors un centre germinatif complet se trouve édifié. On y trouve en effet le syncitium embryonnaire auquel aboutit un capillaire à parois également

embryonnaires, des macrophages de Metchnikoff, des cellules germinatives de Flemming.

Ce centre germinatif entre aussitôt en activité et produit des cellules lymphatiques qui se joignent à celles diapédésées tout d'abord hors du vaisseau sanguin. Les cellules lymphatiques se groupent alors tout autour du centre germinatif et remanient à son voisinage le tissu conjonctif suivant le type réticulé. Un véritable tissu lymphoïde se constitue, identique à celui des masses folliculaires des ganglions lymphatiques et composé d'assises concentriques au nodule germinatif.

Du vaisseau qui a formé le nodule lymphoïde complet (nodule lymphoïde avec centre germinatif) peuvent partir des pointes d'accroissement collatérales où se développeront d'autres nodules lymphoïdes similaires, restant éloignés les uns des autres, ce qui est le plus fréquent, ou au contraire, s'ils sont plus rapprochés pouvant fusionner ensemble par la nappe lymphoïde qui se développe autour d'eux et leur devient commune. C'est ainsi que l'on peut observer une série de véritables *follicules clos isolés*, soit un *follicule clos* plus ou moins volumineux présentant plusieurs centres germinatifs.

Ces centres germinatifs peuvent présenter toutes les modalités : centres clairs très volumineux et très apparents ; centres sombres petits et peu visibles ; centres constitués surtout par des cellules germinatives de Flemming, ou par des macrophages, ou par un grand plasmode ou syncitium ; ou enfin par la combinaison, en diverses proportions, de ces formations distinctes.

Les follicules clos néoformés possèdent toutes les aptitudes fonctionnelles des ganglions lymphatiques. C'est-à-dire qu'ils sont susceptibles d'élaborer sur place des cellules lymphatiques qui, suivant les cas, resteront des lymphocytes ou de moyens mononucléaires, ou évolueront en éosinophiles (éosinophiles d'origine lymphocytaire de Dominici), en plasmazellen, en mastzellen, etc... C'est dans ces cas surtout que les centres germinatifs sont constitués en majeure partie par des cellules germinatives de Flemming présentant de nombreuses karyokinèses.

C'est-à-dire aussi, que les follicules clos sont susceptibles de macrophagie. Et en effet ils se présentent souvent occupés par un volumineux centre clair sur le fond transparent duquel se détachent les boules foncées englobées par les macrophages et par le protoplasme du syncitium embryonnaire.

Dans les inflammations chroniques déterminées par le bacille de Koch, il arrive souvent que les macrophages et le syncitium de ces centres germinatifs se transforment en cellules géantes et en cellules épithélioïdes et des follicules tuberculeux se forment dans ces centres germinatifs néoformés comme il s'en forme dans la tuberculose ganglionnaire. Dans le cancer, l'envahissement de ces centres germinatifs se fait aussi à la manière de l'envahissement des masses folliculaires des ganglions lymphatiques. C'est-à-dire que c'est le tissu lymphoïde qui entoure le centre germinatif qui est envahi tout d'abord. Ultérieurement le centre germinatif lui-même est envahi, mais là comme dans le ganglion il est l'*ultimum moriens*. Entre tous ces types, simples infiltrats de cellules lymphatiques, nappes lymphoïdes et néoformations de follicules clos pourvus de centres germinatifs complets, tous les intermédiaires peuvent exister.

Entre les simples infiltrats de cellules lymphatiques et les nappes lymphoïdes le degré de remaniement du tissu conjonctif préexistant suivant le type réticulé fait seul toute la différence, et nous avons vu que lorsque l'infiltrat des cellules lymphatiques se fait dans un tissu conjonctif qui possédait antérieurement déjà le type réticulé, les infiltrats de cellules lymphatiques s'identifient aux nappes lymphoïdes, à leur étendue près.

Entre les nappes lymphoïdes et les follicules clos pourvus d'un centre germinatif, la différence est beaucoup plus accentuée, puisque dans ce cas il s'agit d'un simple emmagasinement de cellules lymphatiques issues par diapédèse des vaisseaux sanguins et ne se multipliant pas dans le tissu où elles se sont infiltrées, tandis que dans le second il y a édification d'un véritable organe lymphatique avec cellules germinatives et macrophages. Cepen-

dant il existe des nappes lymphoïdes où l'on rencontre çà et là des macrophages et des cellules germinatives de Flemming disséminées. Les cellules germinatives de Flemming notamment, répandues çà et là au sein de la nappe de tissu lymphoïde, donnent par leurs karyokinèses naissance à de nouvelles cellules lymphatiques qui accroissent la nappe lymphoïde. Mais même dans ce cas une différence fondamentale subsiste : dans les follicules néoformés à centre germinatif complet, les cellules germinatives sont groupées dans un assemblage cellulaire qui reproduit un organe distinct édifié suivant un type ayant son représentant à l'état normal dans l'organisme, tandis que, dans les nappes lymphoïdes pourvues de cellules germinatives, il s'agit d'un simple essaimage de cellules reproductrices sans organisation du processus de multiplication cellulaire. Cet essaimage répond au même besoin que l'organisation de follicules clos, mais correspond à une réaction qui paraît plus hâtive et qui semble par suite n'avoir pu s'organiser encore. C'est ainsi que dans la tuberculose chronique, par exemple dans la périadénite tuberculeuse, les follicules néoformés sont bien développés et nombreux, tandis que dans la cuti-réaction positive à la tuberculose les infiltrats lymphatiques renferment un grand nombre de cellules germinatives répandues çà et là parmi les autres cellules lymphatiques (Rubens-Duval) (1). Dans un cas il y a eu possibilité pendant la longue durée de l'évolution d'une affection chronique, extrêmement lente, d'édifier des organes complets établis suivant un type architectural bien défini, tandis que dans l'autre la réaction hâtive et immédiate a paré au plus pressé et a disséminé un peu partout les cellules germinatives.

D'autres faits de passage entre les nappes lymphoïdes et les follicules lymphatiques complets sont fournis par le fait que des centres germinatifs peuvent apparaître au sein de nappes lymphoïdes et inversement des follicules complets peuvent perdre

(1) Rubens-Duval, in thèse Oppert, *Cuti-réaction à la tuberculine*, Paris, 1908.

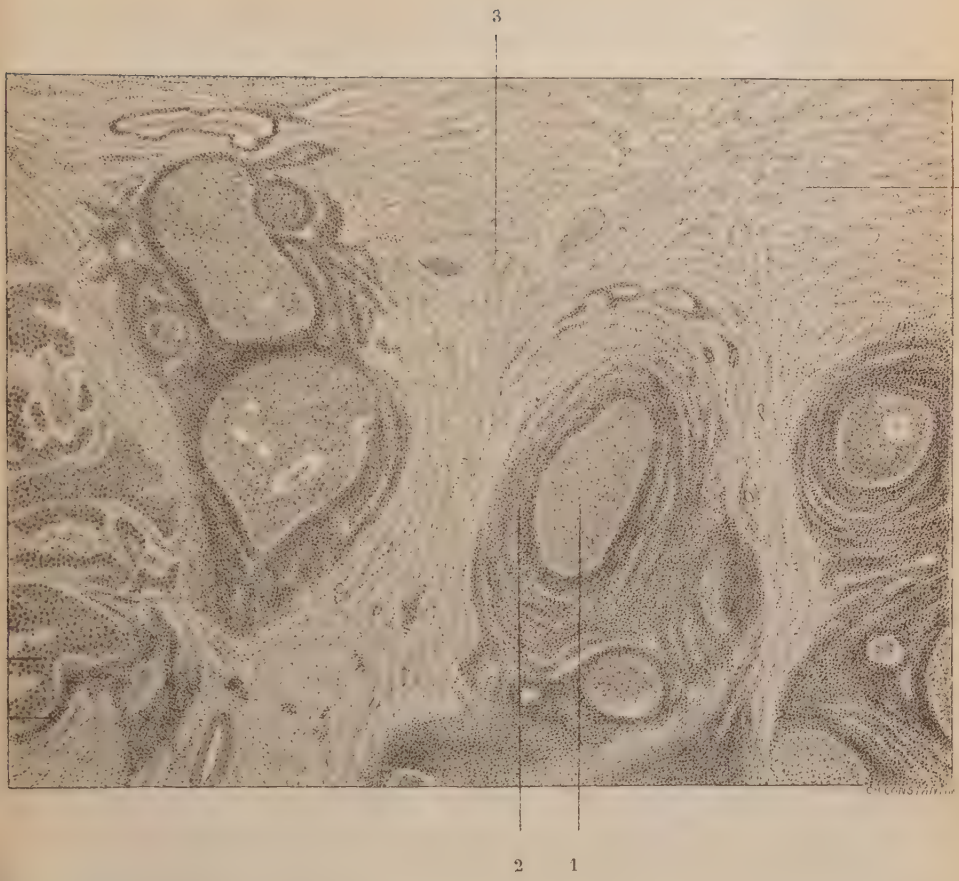


Fig. 12. — Epithélioma du sein. Grossissement 1/30.

vaux épithéliomateux sont entourés de néoformations lymphoïdes. Les éléments lymphoïdes remanient le conjonctif suivant le tissu réticulé (ainsi qu'on le constate à un plus fort grossissement) et se disposent en es concentriques autour de ces boyaux.

ux épithéliomateux.
lymphoïde néoformé.
conjonctif.

leurs caractères d'un organe hautement différencié pour redevenir des nappes lymphoïdes dépourvues de centres germinatifs. Les phénomènes qui se passent alors, sont identiques à ceux que l'on observe dans le ganglion lymphatique, c'est-à-dire, dans le premier cas, à la néoformation de centres germinatifs dans les cordons folliculaires, dans le second, à la disparition des centres germinatifs, qui s'observe lorsque le ganglion perd le type différencié pour prendre le type homogène. Nous ne nous étendons pas sur ce sujet pour éviter les redites. Dans les nappes lymphoïdes diffuses des foyers inflammatoires, comme dans le tissu lymphoïde organique des ganglions, l'histogénèse, les caractères morphologiques et cytologiques, l'évolution des centres germinatifs s'opère suivant le même processus et s'explique par les mêmes interprétations.

Ce n'est pas seulement dans les processus inflammatoires, mais aussi dans les cancers épithéliaux, et notamment dans les néoplasmes de la glande mammaire, que l'on peut observer à tous leurs degrés infiltrat lymphatique simple, nappes lymphoïdes et follicules clos complets pourvus de leur centre germinatif.

La fréquence de ces édifications lymphatiques locales (1) au cours du cancer du sein est déjà en faveur d'un rapport de cause à effet entre le cancer et les formations lymphatiques. Cependant, on peut objecter qu'il ne s'agit pas là d'une réaction de l'organisme au cancer, mais à l'inflammation antérieure ou concomitante à l'état précancéreux qui a déterminé le cancer.

Cette même objection pouvait être faite pour les adénopathies axillaires que nous avons étudiées au cours du cancer du sein et

(1) Il n'y a pas de doute ici qu'il s'agit d'édifications nouvelles, car dans la glande mammaire normale il n'existe pas d'infiltrations marquées de cellules lymphatiques. Tout au plus pourrait-on rencontrer ce que Ribbert et Renaut ont décrit sous le nom de points lymphatiques ; et encore ces points lymphatiques mêmes, sont suspects de répondre à une irritation inflammatoire minime. Pour les nappes lymphoïdes étendues, pour les follicules lymphatiques complets, nul doute n'est possible, il s'agit de néoformations.

que nous avons considérées, sans en fournir de preuves, comme en relations avec le développement du processus cancéreux. Elles pourraient en effet, semble-t-il, être attribuées aussi bien à la maladie précancéreuse qu'au cancer lui-même.

Nous n'avons pas soulevé cette objection lors de l'étude des adénopathies du creux axillaire, parce que, en dehors de réactions cytologiques propres dont nous n'avons pas encore établi la formule, nous n'avions pas d'arguments valables pour la réfuter.

Si l'on étudie les néoformations lymphatiques dans la tumeur du sein elle-même, la topographie de ces néoformations démontre qu'elles sont essentiellement le fait du développement de la néoplasie maligne. En effet, tandis que les infiltrats lymphatiques sont peu abondants et peu considérables dans la glande plus ou moins altérée où s'est développé le cancer épithélial, au pourtour de celui-ci les néoformations lymphatiques sont fréquentes, souvent étendues et hautement évoluées.

C'est surtout là où le cancer s'accroît, que ces néoformations lymphatiques s'observent. L'infiltration des cellules cancéreuses dans le tissu adipeux est souvent accompagnée d'une métaplasie de ce tissu adipeux en tissu lymphoïde, de sorte qu'une barrière de tissu lymphoïde s'interpose au cancer en extension et au tissu adipeux en voie d'envahissement. Il en est de même autour des tubes épithéliaux qui s'enfoncent dans le tissu conjonctif adulte proprement dit. Des manchons de tissu lymphoïde se forment autour de ces tubes épithéliaux. Enfin, dans quelques cas, à la périphérie du cancer s'édifient des follicules lymphatiques complets pourvus de centres germinatifs. Ces follicules lymphatiques peuvent secondairement être envahis par le cancer de même façon que le ganglion lymphatique (fig. 13 et 14).

Ainsi donc, les formations lymphatiques sont bien en rapports étroits avec le cancer, puisque leur topographie lui est subordonnée et qu'on les rencontre surtout développées en bordure des masses épithéliomateuses.

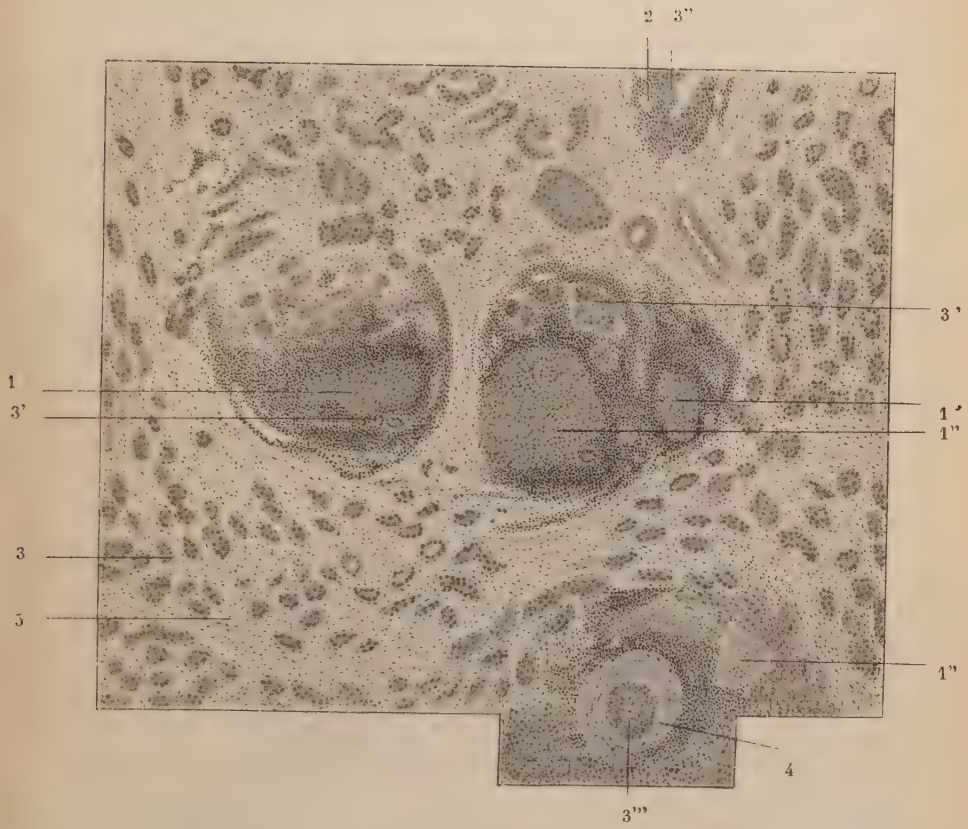


Fig. 13. — Grossissement 1/46. Coupe d'un épithélioma du sein présentant des nodules lymphoïdes à centres clairs, envahis par le cancer. Dans le bas de la préparation, on remarque une zone épithéliomateuse entourée par un anneau très épais de sclérose édifié par la transformation des lymphocytes. Autour de cette formation, infiltration lymphocytaire importante.

1,1',1,",1"', nodules lymphoïdes à centres clairs.
2, infiltration lymphoïde.
3,3', etc., tubes cancéreux.
4, anneau de sclérose.
5, tissu conjonctif.

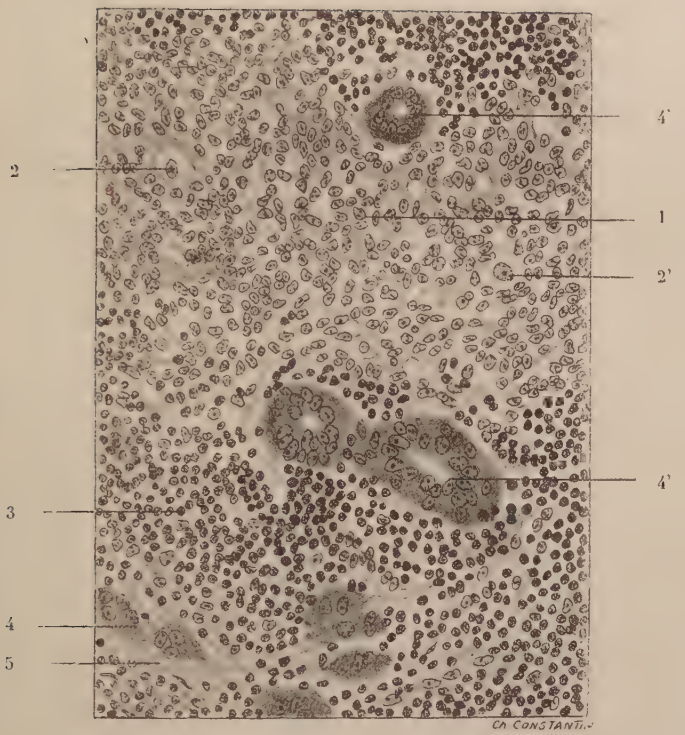


Fig. 14. — Grossissement 1/300. Un point de la préparation précédente (aux environs de 3' du dessin précédent) vue à un plus fort grossissement.

Nodule lymphoïde situé en pleine tumeur, et envahi par le cancer.
1, syncitium indifférencié.
2,2', macrophages.
3, lymphocytes.
4,4,4', tubes cancéreux.
5, tissu conjonctif à tendance à la réticulation.

De ces rapports, nous pouvons induire que l'hypertrophie ganglionnaire en rapport avec l'évolution du cancer s'est bien faite sous l'influence du processus néoplasique, alors même qu'il n'y a pas envahissement néoplasique des ganglions. En effet, hypertrophie ganglionnaire et néoformations lymphoïdes au voisinage immédiat du cancer du sein sont des phénomènes de même ordre. De la constatation de follicules lymphatiques complets au voisinage du cancer nous pouvons enfin admettre comme possible la néoformation de ganglions lymphatiques dans l'aisselle. Nous avons vu que cette néoformation de ganglions lymphatiques dans la graisse du creux axillaire a fait l'objet d'un certain nombre de travaux. Mais à tous ces travaux une critique générale peut être faite, à savoir que l'on ne peut dire s'il s'agit vraiment de néoformations ou de ganglions aberrants ou rudimentaires. On sait par exemple que l'on peut trouver chez des sujets normaux à tous autres égards, des rates accessoires dans le pancréas, des pancréas accessoires dans les parois de l'estomac. Il ne s'agit évidemment pas dans ces cas de néoformations de rate ou de pancréas, mais de rates et de pancréas surnuméraires. Il est tout aussi légitime d'admettre, en présence de ganglions axillaires plus nombreux que d'habitude, plus petits ou moins complètement développés, qu'il s'agit de ganglions accessoires aberrants, et l'on ne peut donc conclure du nombre ou de l'aspect de ces ganglions qu'ils résultent d'une néoformation. Il est même peu probable qu'ils résultent d'une néoformation lorsque l'on retrouve de vrais petits ganglions bien complets avec capsule, sinus sous-capsulaire, substance corticale et substance médullaire.

Dans les territoires normalement dépourvus de ganglions comme la glande mammaire, lorsqu'on voit s'édifier des néoformations lymphoïdes, le degré évolutif le plus élevé qu'elles semblent susceptibles d'acquérir est celui du follicule clos agminé, c'est-à-dire d'une nappe lymphoïde commune à plusieurs centres groupés en un amas plus ou moins volumineux. Et encore, dans le cas de ces follicules agminés, l'assimilation n'est

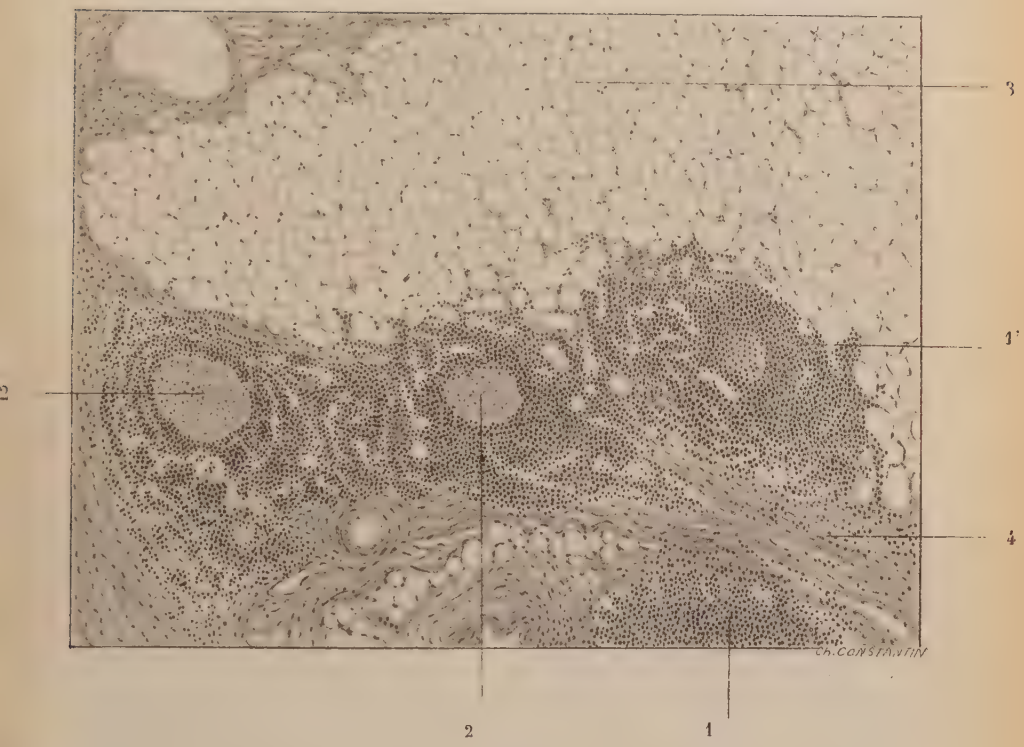
pas absolument complète avec les follicules de l'intestin, car il n'y a pas de sinus lymphatique péri-folliculaire desservant la néoformation et se raccordant à un système lymphatique. Ce fait est d'ailleurs en conformité avec les travaux de Regaud et Barjon cités plus haut, qui démontrent l'absence de néoformations des capillaires lymphatiques dans les tumeurs du sein.

Lors donc que nous rencontrerons, dans le creux axillaire, des formations lymphoïdes entourées d'une capsule conjonctive nette et desservies par un sinus lymphatique, nous estimerons qu'il s'agit d'un ganglion aberrant rudimentaire, même s'il est réduit à une masse folliculaire seule entourée par le sinus lymphatique et la capsule (1). Quand, au contraire, nous rencontrerons, et surtout si c'est au voisinage d'un ganglion cancéreux, un nodule lymphoïde complet (nappe lymphoïde et centre germinatif) à nu dans le tissu cellulo-graisseux de l'aisselle, c'est-à-dire dont la nappe lymphoïde fondamentale s'infiltre par sa périphérie plus ou moins diffusément entre les vésicules adipeuses, nous penserons qu'il s'agit d'une néoformation lymphatique, car nous savons que dans de telles conditions, de semblables formations peuvent incontestablement être néoformées dans des régions où l'on ne saurait admettre la possibilité de ganglions aberrants provenant d'une anomalie de développement de l'organisme.

En interprétant ainsi les faits observés, on constate que les néoformations sont contemporaines dans l'aisselle de l'envahissement néoplasique des ganglions axillaires. Tant que la tumeur n'intéresse que la glande mammaire, l'hypertrophie des ganglions axillaires est le seul phénomène que l'on constate, et cette hypertrophie semble suffire aux besoins réactionnels de l'organisme.

Lorsque les ganglions axillaires sont envahis et détruits par le néoplasme, la défense lymphatique s'établit au voisinage des ganglions cancéreux, comme au contact de la tumeur primitive

(1) Nous n'avons pu voir la formation d'une néo-capsule que dans les cas de néoformations attenantes au ganglion lymphatique (Voir fig. 8).



IG. 15. — Grossissement 1/80. Coupe du tissu adipeux de l'aisselle dans un cas d'envahissement can céreux des ganglions axillaires. Néoformations lymphoïdes 1,1', à centres germinatifs clairs 2,2'. On remarque qu'à la périphérie de la néoformation, les cellules lymphatiques s'infiltrent diffusément dans le tissu adipeux 3. En 4 tissu scléreux.

et des néoformations lymphatiques extra-ganglionnaires apparaissent alors dans le tissu resté adipeux ou dans le tissu scléreux de la périadénite.

Le phénomène que nous avons décrit sous le nom de *recul de la capsule* est un phénomène du même ordre, mais il participe à la fois des deux processus de l'hypertrophie ganglionnaire et de la néoformation lymphoïde.

Après cette digression nécessaire sur la néoformation des ganglions axillaires, revenons aux édifications lymphatiques situées dans la zone du néoplasme mammaire. Nous avons dit qu'elles s'observent surtout à la périphérie des noyaux cancéreux. Cela est en rapport avec leur rôle. Elles sont soit de simples emmagasinements de cellules lymphatiques (infiltrats simples, nappes lymphoïdes), soit des centres productifs de cellules lymphatiques (follicules pourvus de centres germinatifs) et constituent des réserves cellulaires pour la défense des tissus envahis contre le cancer. En raison de cette fonction, elles se trouvent dans les tissus non encore envahis, mais tout près de l'envahissement, de façon que les cellules appelées à concourir à la défense puissent y accourir aussitôt sans accomplir un long trajet Dans l'intérieur du néoplasme il n'y a pas de néoformations lymphatiques et il ne peut guère y en avoir, puisque là les cellules lymphatiques sont directement invitées à évoluer (en fibroblastes notamment) pour combattre le processus néoplasique et ne pas y rester emmagasinées en quelque sorte dans un rôle d'attente. Tout au plus, peut-on rencontrer dans les néoplasmes, des portions d'édifications lymphatiques qui, lors d'une poussée cancéreuse récente,ont été englobées et qui de péri-cancéreuses sont devenues intra-cancéreuses. Envahies par le cancer, elles réagissent du reste comme le fait le ganglion lymphatique, et nous n'avons pour éviter les redites qu'à renvoyer au chapitre de l'envahissement cancéreux des ganglions axillaires. A la périphérie du cancer en extension, on voit souvent une bordure de cellules lymphatiques qui essaient d'échafauder une barrière con-

jonctive scléreuse, et de s'opposer à l'avancée néoplasique. Mais souvent ces bordures lymphatiques sont refoulées ou détruites sans pouvoir remplir leur rôle.

L'abondance de formations lymphoïdes est variable suivant chaque néoplasme. Il en est où c'est à peine si l'on constate, çà et là, l'infiltration de quelques cellules lymphatiques ne formant que de minimes amas; les avancées cancéreuses se font sans aucune interposition de cellules lymphatiques. D'autres tumeurs, au contraire, renferment d'abondantes édifications lymphatiques pourvues de centres germinatifs bien développés. Les causes de ces variations dans l'importance des formations lymphatiques ne nous sont pas connues, mais il est vraisemblable que l'édification des formations lymphatiques ne peut se faire que si le cancer irrite suffisamment l'organisme pour provoquer sa réaction et si ses progrès ne sont pas trop rapides. En effet, si le cancer provoque une irritation trop minime, l'organisme ne réagira pas, et s'il évolue avec une grande rapidité, la réaction n'aura pas le temps de se produire.

L'insuffisance de la réaction de l'organisme vis-à-vis du cancer (puisque en règle générale le cancer prend toujours le dessus) tient certainement surtout à la faiblesse de l'irritation qu'il entretient et, par suite de la réaction qu'il provoque. Cela se conçoit aisément puisque la cellule cancéreuse, si elle se comporte en parasite, n'en est pas moins une cellule appartenant à l'organisme. Elle ne peut donc, sans doute du fait de ses sécrétions, même viciées, produire une irritation aussi forte qu'un élément étranger tel qu'une bactérie et déterminer une réaction assez violente pour amener sa destruction même.

Le cancer ne détermine donc qu'une irritation inflammatoire très atténuée, et c'est probablement pour cela que la réaction de l'organisme est impuissante à l'encontre du cancer (1).

(1) Un exemple que Sabouraud donne des modalités de défense de l'organisme contre les tricophytons permet de bien se rendre compte de ce que nous venons de dire.

Si le tricophyton se loge dans le bulbe pileux et ne dépasse pas l'épi-

derme et même la couche cornée de cet épiderme ou son homologue du follicule pileux et du poil, l'irritation de l'organisme est minime, mais sa réaction est minime aussi. Le parasite gagne peu à peu tous les follicules voisins. Une petite plaque de teigne s'étant formée sur le cuir chevelu, de nouvelles plaques vont apparaître, et chacune laissée à elle seule durerait indéfiniment ; que le tricophyton, au lieu d'être cantonné dans les follicules pileux du cuir chevelu de l'enfant, envahisse les follicules pileux de la nuque ou du dos de la main de l'adulte, et que rompant ces follicules il pénètre dans les couches conjonctives de la peau, il détermine alors une irritation beaucoup plus violente, mais aussi une réaction beaucoup plus intense. Les polynucléaires arrivent en foule et la suppuration s'établit qui balaye les tricophytons avec les débris de follicules pileux. La guérison tend à se faire spontanément (Rubens-Duval).

CONCLUSIONS

1° Le ganglion lymphatique de l'enfant, est un organe en pleine activité ; chez l'adulte et chez le vieillard cette activité est beaucoup moindre.

D'après les auteurs classiques, les phénomènes de sénescence ganglionnaire sont essentiellement constitués par une sclérose progressive de l'organe débutant de bonne heure chez l'adulte et aboutissant au *ganglion scléreux* du vieillard.

Pour nous, au contraire, le ganglion lymphatique vieillissant subit une involution fonctionnelle consistant en une infiltration graisseuse, et au ganglion scléreux des auteurs classiques nous opposerons le ganglion *adipeux quiescent.*

Cette involution que l'on rencontre très fréquemment, qui débute de bonne heure chez l'adulte, est en tout comparable à l'involution de la moelle osseuse ; c'est un phénomène physiologique, la sclérose au contraire étant, si minime soit-elle, un processus pathologique relevant d'inflammations ultérieures.

Le ganglion adipeux est un ganglion quiescent dont la potentialité fonctionnelle est entièrement conservée.

Le ganglion scléreux est un ganglion cicatriciel incapable de réagir.

2° Les ganglions axillaires dans la zone d'un épithélioma du sein, avant leur envahissement, présentent d'intéressantes modifications.

C'est d'abord la régénération des ganglions adipeux quiescents que nous rapprochons de la régénération de la moelle adipeuse au début des infections (Roger et Josué).

Le ganglion se reconstitue dans toutes ses parties, et ces phénomènes vont de la capsule vers le hile.

C'est ensuite l'hypertrophie des ganglions régénérés qui peuvent se présenter suivant trois types :

a) Type différencié dans toutes ses parties ;

b) Type indifférencié homogène ;

c) Type semi-homogène, semi-différencié.

Entre ces types on peut trouver des faits de passage variés. Bien plus, un même ganglion peut appartenir au premier type par l'une de ses extrémités, au second par l'autre, ou bien au deuxième et au troisième.

Nous tentons une explication de ces modalités réactionnelles. Elles peuvent s'observer d'ailleurs au cours des inflammations comme dans le cancer, mais nous ne pouvons dire à l'heure actuelle si de leur similitude dans les deux cas, on peut conclure à leur identité.

3° Le ganglion lymphatique peut être brutalement envahi par le cancer, on n'observe alors aucun phénomène réactionnel, ni péri, ni intra-ganglionnaire.

Lorsque l'invasion est moins brusque, on peut voir :

a) L'hypertrophie de la portion ganglionnaire non envahie ;

b) Des apports lymphoïdes péri-capsulaires allant du simple infiltrat à la nappe lymphoïde avec ou sans follicules.

c) Le recul de la capsule, phénomène participant à la fois du processus d'hypertrophie ganglionnaire et de la néoformation. Il consiste en la transformation de la capsule du ganglion et, en un point, d'étendue variable, en tissu réticulé avec formation à la périphérie de ce bourgeon néoformé d'une capsule mince ;

d) La sclérose consistant en un épaississement de la capsule et en formation à l'intérieur du ganglion du tissu fibreux tendant à étouffer les éléments cancéreux.

Le rôle de défense du ganglion est manifeste, sinon toujours efficace.

4° Certains auteurs étrangers affirment la multiplication des ganglions par néoformation au cours d'états physiologiques (lactation) et pathologiques (cancer, sarcome, tuberculose).

Ils partent de faits cliniques peu probants.

Leurs faits expérimentaux sont contradictoires.

5° Nous croyons que pour résoudre la question des néoformations ganglionnaires au cours du cancer, il faut étudier les néoformations lymphoïdes tout d'abord dans les inflammations chroniques, puis dans le cancer.

Dans les deux cas on peut voir :

a) Des infiltrats lymphoïdes sans modifications du tissu conjonctif ;

b) Des nappes lymphoïdes avec transformation du tissu conjonctif fibreux en tissu réticulé ;

c) Des centres lymphopoiétiques se formant au sein des nappes lymphoïdes identiques aux centres germinatifs des ganglions lymphatiques.

Ces centres peuvent encore se former aux dépens des vaisseaux.

Ils ont toutes les aptitudes fonctionnelles des ganglions lymphatiques.

Ces néoformations lymphoïdes au cours de l'épithélioma du sein s'observent dans la tumeur, autour des ganglions axillaires, dans la graisse axillaire.

Elles sont envahies secondairement par le cancer, mais comme dans le ganglion, le follicule est l'*ultimum moriens*.

Peut-on aller plus loin et dire qu'il y a néoformation de ganglions complets avec capsule et sinus lymphatique, nous ne le croyons pas.

6° Les édifications lymphoïdes dans la zone du néoplasme constituent des réserves cellulaires pour la défense des tissus contre le cancer, et des formations ayant les mêmes aptitudes que le ganglion dans la lutte contre les poisons cancéreux.

BIBLIOGRAPHIE

[Nous ne reproduirons pas dans cette liste le titre des travaux qui ont déjà fait l'objet d'une note spéciale.]

Abbe. — Lymphatiques et cancer du sein. *New York Academy of medicine*, 1er mars 1900, et *Med. Record*, 1900, t. I, p. 567 et 640.

Beadle. — Histologie pathologique de la glande mammaire dans le cas de cancer. *Semaine médicale*, 1892, p. 18.

Bezançon et Labbé. — Etude sur le mode de réaction et le rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. *Arch. de méd. exp.*, t. X, p. 318 et 389.

Bezançon. — Les ganglions lymphatiques. *Traité d'anatomie pathologique* de Cornil et Ranvier, t. III.

Calvert. — Les vaisseaux sanguins des ganglions lymphatiques. *Anat. Anz.*, XIII, p. 174.

Conil. — *Développement des ganglions lymphatiques*, thèse de Bordeaux, 1890.

Cornil. — *Les tumeurs du sein*, Alcan, 1908.

Dominici. — *Le ganglion lymphatique* (Collection Critzmann), Masson, 1902.

— Sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. *Arch. de méd. exp.*, 1901, p. 473.

— id..., *Arch. générales de médecine*, 1906, p. 641.

— Article sur le sang et la moelle osseuse, in *Traité d'anat. path.* de Cornil et Ranvier, t. II.

— Communications diverses à la *Société de biologie* de 1897 à 1900.

Gilbert et Weil. — De la tuberculisation secondaire des ganglions néoplasiques. *Arch. de méd. exp.*, 1900, p. 257.

Girard-Mangin (Mme). — *Les poisons cancéreux*, thèse de Paris, G. Steinheil, 1909.

Gulland. — Développement du tissu adénoïde surtout à propos des amygdales et du thymus. *Reports of the royal collège of physicians*, vol. 3, Edinburg.

Gussenbauer. — Sur le développement des hypertrophies secondaires des ganglions lymphatiques. *Prager Zeitsch. f. Heilkunde*, Bd. II, p. 11.

Jeanne. — L'adénite axillaire et l'adénome du sein. *Rev. de gyn.*, 1904, p. 482.

Krœmer. — Des organes lymphatiques des organes génitaux féminins et de leurs modifications dans le cancer. *Ann. de gyn.*, 1904, p. 294.

Lockwood. — Sur le cancer du sein et son envahissement des lymphatiques. *Brit. med. Journ.*, 181-185.

Oltramare (Mme). — Étude sur la généralisation aux voies lymphatiques du cancer utérin. *Ann. gynéc.*, 1894, p. 271.

Péraire et Lefas. — Carcinome du sein à marche rapide. *Ann. de gyn.*, 1902, p. 135.

Ranvier. — Développement des ganglions lymphatiques. *Acad. des sciences*, 4 décembre 1896.

Regaud. — Étude histologique sur les vaisseaux lymphatiques de la glande mammaire. *Journ. de l'anat. et physiol.*, décembre 1894.

Ribbert. — Régénération et inflammation des ganglions lymphatiques. *Beitrage von Ziegler*, t. VI, 1889.

Riedel. — Œdème et éléphantiasis à la suite de l'ablation des ganglions lymphatiques. *Arch. für klin. Chir.*, XLVII, 1894.

Riehl. — Kystes lymphatiques dans le cancer du sein. *Soc. I. et R. des médecins de Vienne*, 1907.

Roger et Josué. — Des modifications histologiques et chimiques de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique. *C.R.H., Soc. biologie*, 1899, p. 233.

Roger et Josué. — *La moelle osseuse dans les infections*, Paris, Masson, 1899.

Sampson-Handley. — Extension centrifuge du cancer du sein. *Arch. of the Middlesex hospital*, juillet 1904.

— Cancer du sein. *Brit. med. Journ.*, 1908, t. I, p. 928.

Stiles. — Sur l'extension et la dissémination du cancer du sein. *Brit. med. Journ.*, 1899, p. 1452.

Tretze. — Altérations épithéliales séniles de la mamelle chez la femme. *LXVI^e Congrès des naturalistes et médecins allemands*, 1904.

Vierth. — De la métastase rétrograde dans les voies lymphatiques. *Ziegler's Beitrage zur path. Anat.*, XVIII, p. 515

Villar et Mouriquand. — Résultats éloignés du traitement du cancer du sein. *Lyon Médical*, 1907, t. I, p. 937.

Warnots. — Carcinome des lymphatiques et des ganglions axillaires consécutif à un cancer du sein opéré. *Presse méd. belge*, 1890, p. 410.

Warthin. — Coexistence de cancer et de tuberculose de la glande mammaire et des ganglions axillaires. *Am. Journ. of the med. sciences*, 1899, p. 25.

Wertheim. — Les ganglions lymphatiques dans le cancer de l'utérus. *Soc. d'obst. et de gyn. de Vienne*, 1904, résumé in *Revue de gyn.*, 1904, p. 576.

Zacharow. — *Sur la question des modifications des ganglions lymphatiques dans la vieillesse.* Inaug.-Dissert. Saint-Pétersbourg, 1891.

Zehnder. — Sur le développement des carcinomes dans les ganglions lymphatiques. *Arch. f. path. Anat. und Phys.*, Bd. CXIX.

— Sur la néoformation régénérative des ganglions lymphatiques. *Virch. Arch.*, Bd. 120, 1900, p. 294-308.

Vu :

Le Président de la thèse,
PIERRE MARIE.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 9

MATÉRIEL. — TECHNIQUE 11

CHAPITRE PREMIER. — **Le ganglion aux différents âges de la vie. Son involution.** 15

CHAPITRE II. — **Les ganglions axillaires au cours du cancer du sein.** 37

§ 1. — Ganglion non cancéreux 37
§ 2. — Ganglion cancéreux . . . . . .

CHAPITRE III. — **Travaux sur la néoformation ganglionnaire.** . 94

§ 1. — Néoformations pathologiques 94
§ 2. — Néoformations pathologiques de vaisseaux lymphatiques. . 99
§ 3. — Recherches expérimentales à l'étranger sur la néoformation partielle ou totale de ganglions. 100
§ 4. — Critique du point de départ clinique de ces travaux. . . . 108

CHAPITRE IV. — **Les infiltrats de cellules lymphatiques et les néoformations de centres lymphopoiétiques au cours des processus inflammatoires et cancéreux** 112

CONCLUSIONS 146

BIBLIOGRAPHIE. 149

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne)